

unvernünftige Entscheidung, recht bald in Europa eine Zucht Kolonie für Schimpansen aufzubauen. Diese könnte im Laufe der Zeit die Hirnforschungslaboratorien mit Versuchstieren versorgen. Es ist freilich noch zu früh für die kategorische Feststellung, daß solche Forschung an Schimpansen unser Verständnis für menschliche Hirnfunktion vertiefen könnte.

Zusammenfassend, sollten meine Argumente in keiner Weise als gegen die Evolution gerichtet verstanden werden. Mein Standpunkt ist — kurz gesagt —, daß sich die Funktionsweisen des Menschen- und Affengehirns in höherem Maße unterscheiden als bisher angenommen, und daß die Funktionscharakteristika des Schimpansengehirns denen des Menschengehirns sehr viel mehr zu ähneln scheinen als es bei den anderen Affen der Fall ist.

Ich danke meinen Mitarbeitern, vor allem Mr. A. D. Milner und Mr. R. E. Passingham, für die hilfreichen Diskussionen über dieses Problem und Dr. Singer für die Übersetzung vom Englischen.

Literatur

- Blank, M., Altman, L. D., Bridger, W. H.: Cross-modal transfer of form discrimination in preschool children. *Psychon. Sci.* **10**, 51—52 (1968).
- Bonin, G. v.: Anatomical asymmetries of the cerebral hemispheres. In: *Interhemispheric relations and cerebral dominance*, V. B. Mountcastle, ed., Baltimore: John Hopkins Press 1962.
- The evolution of the human brain. Chicago: Chicago Univ. Press 1963.
- Brain, W. R.: Visual disorientation with special reference to the lesions of the right cerebral hemisphere, *Brain* **64**, 244—272 (1941).
- Davenport, R. K., Rogers, C. M.: Inter-modal equivalence of stimuli in apes, *Science*, **168**, 279—280 (1970).
- Drewe, E. A., Ettlinger, G., Milner, A. D., Passingham, R. E.: A comparative review of the results of neuropsychological research on man and monkey. *Cortex*, **6**, 129—163, (1970).
- Ettlinger, G.: Cross-modal transfer of training in monkeys. *Behaviour* **16**, 56—65 (1960).
- Analysis of cross-modal effects and their relationship to language. In: *Brain mechanisms underlying speech and language*, C. H. Millikan & F. L. Darley, eds. New York: Grune & Stratton 1967.
- Kalsbeck, J. E.: Changes in tactile discrimination and in visual reaching after successive and simultaneous bilateral posterior parietal ablations in the monkey, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **25**, 256—268 (1962).
- Gallup, G. G.: Chimpanzees: self-recognition. *Science* **167**, 86—87 (1969).
- Gardner, R. A., Gardner, B. T.: Teaching sign language to a chimpanzee. *Science* **165**, 664—672 (1969).
- Iversen, S. D., Weiskrantz, L.: An investigation of a possible memory defect produced by inferotemporal lesions in the baboon, *Neuropsychologia* **8**, 21—36 (1970).
- Lenneberg, E. H.: *Biological foundations of language*, New York: J. Wiley & Sons, Inc. 1967.
- A word between us. In: *Communication*, J. D. Roslansky, ed. Amsterdam: North-Holland 1969.
- Milner, B.: Alterations of memory in man: reflections on methods. In: *Analysis of behavioral change*, L. Weiskrantz, ed. New York: Harper & Row 1968.
- Premack, D.: A functional analysis of language. *J. exp. Anal. Behav.* **14**, 107—125 (1970).
- Pribram, K. H.: Neocortical function in behavior. In: *Biological and biochemical bases of behavior*, H. F. Harlow & C. N. Woolsey, eds. Madison: Univ. of Wisconsin Press 1958.
- Seckel, H. P. G.: Birdheaded dwarfs: studies in developmental anthropology including human proportions. Springfield, Illinois: C. Thomas 1960.

Prof. Dr. G. Ettlinger
Institute of Psychiatry
De Crespigny Park
London, S.E.5.
England

Hormonale Beeinflussung des Verhaltens*

F. NEUMANN und H. STEINBECK

Experimentelle Forschung Pharma, Schering AG, Berlin, Department Endokrinopharmakologie

The Influence of Hormones on Behavior.

Summary. The sexual behavior is most exhaustively investigated. One distinguishes between the sexual behavior in the stricter sense (mating behavior) and behavioral patterns which are more indirectly linked with reproduction. The latter comprise the maternal instinct, several types of aggressive behavior, territorial behavior, and herding (hierarchical) behavior.

The mating behavior of animals is almost exclusively dependent on hormones. Normally, male sex hormones (androgens) stimulate masculine behavior and female sex hormones (estrogens and gestagens) evoke feminine mating behavior.

The central integrator for the induction of mating behavior is located in diencephalic nuclei. If sex hormones are lacking (e.g. after surgical or chemical castration), the sex drive is fading off, except in women.

Sex hormones are also responsible for the determination of those neural centers controlling male or female sex behavior later in life.

Several types of aggressive behavior are also closely linked to sexual behavior. There is frequently a direct correlation with the level of androgens in blood. Consequently, these types of aggression are only apparent in male animals.

A number of aggressive traits is also androgen-dependent in fishes and birds. At least in rats, the intensity of certain types of the adult aggressive behavior is imprinted by hormones shortly after birth.

* Vortrag auf der 106. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte, Düsseldorf 1970.

There are other behavioral patterns, e.g. maternal instinct, nest building activity, and spontaneous activity, that are not directly connected with sexual behavior but also dependent on the hormonal state. The hierarchic rank of an individual in a herd depends also considerably on the hormonal state.

The territorial behavior of male animals (stag, red grouse) is also androgen-dependent.

The well-known grooming behavior of primates marks the social rank of an individual within the highly organized society of this species. It is closely related to the hormonal state.

The learning ability seems to be susceptible to the influence of sex hormones (steroids) as well as nonsteroidal hormones like norepinephrine and proteohormones (ACTH). The learning capacity of hypophysectomized rats was considerably improved by the administration of ACTH fragments.

Key-words: Behavior, hormones.

Zusammenfassung. Am besten erforscht ist das Sexualverhalten. Man unterscheidet zwischen dem Sexualverhalten im engeren Sinne (Paarungsverhalten) und Verhaltensweisen, die mehr indirekt mit dem Fortpflanzungsgeschehen zusammenhängen. Dazu gehören der Mutterinstinkt, verschiedene Formen des Aggressionsverhaltens, die Gebietsmarkierung, Herdenverhalten (Rangordnung).

Das Paarungsverhalten von Tieren ist fast ausschließlich von Sexualhormonen abhängig. Im allgemeinen induzieren männliche Sexualhormone (Androgene) männliches und weibliche Sexualhormone (Gestagene und Oestrogene) weibliches Paarungsverhalten.

Die zentrale Schaltstelle für die Induktion von Paarungsverhalten sind Kerngebiete im Zwischenhirn. Fehlen Sexualhormone (etwa nach chirurgischer oder chemischer Kastration), so erlischt der Sexualtrieb, ausgenommen die Frau.

Sexualhormone sind auch für die Prägung jener Gehirnzentren verantwortlich, die später männliches oder weibliches Sexualverhalten auslösen.

In z.T. enger Beziehung zum Sexualverhalten stehen auch verschiedene Arten des Aggressionsverhaltens. Sie sind oft mit dem jeweiligen Androgenblutspiegel direkt korreliert und treten folglich nur bei männlichen Tieren in Erscheinung.

Auch bei Fischen und Vögeln sind verschiedene Arten des Aggressionsverhaltens androgenabhängig. Zumindest bei Ratten wird auch die Intensität bestimmter Arten des Aggressionsverhaltens im Erwachsenenalter kurz nach der Geburt hormonell geprägt.

Nicht direkt im Zusammenhang mit dem Sexualverhalten, jedoch abhängig vom Hormonstatus, sind einige andere Ver-

haltensweisen, wie z.B. der Mutterinstinkt, der Nestbautrieb und die Spontanaktivität.

Die hierarchische Stellung eines Individuums innerhalb einer Herde hängt ebenfalls weitestgehend vom hormonalen Status ab.

Ähnlich hormonabhängig ist die Reviermarkierung männlicher Tiere (Hirsch, Moorhühner).

Das Kraulverhalten bei Primaten ist ein Ausdruck der individuellen Stellung eines Tieres innerhalb der hochorganisierten Gesellschaft dieser Species und steht in enger Beziehung mit dem Hormonstatus.

Das Lernverhalten scheint sowohl durch Sexualhormone (Steroide), nichtsteroidale Hormone wie Noradrenalin als auch Proteohormone (ACTH und ACTH-Bruchstücke) beeinflussbar zu sein. Bei hypophysektomierten Ratten konnte durch Zufuhr von ACTH-Bruchstücken das Lernverhalten erheblich verbessert werden.

Schlüsselwörter: Verhalten, Hormone.

Eine große Zahl von Verhaltensweisen wird direkt oder indirekt durch Hormone beeinflusst, einige werden sogar fast ausschließlich von Hormonen gesteuert. Eine Reihe von Verhaltensweisen sind artspezifisch, andere sind allen Säugern gemeinsam und besitzen auch für den Menschen eine gewisse Relevanz.

Bei der Beschreibung der zahlreichen Verhaltensweisen beschränken wir uns vorwiegend auf solche, die in irgendeiner Weise durch Sexualhormone beeinflusst werden. Aber auch dies ist noch ein sehr großes Gebiet, so daß nur wenige Aspekte in einiger Ausführlichkeit behandelt werden können.

Im ersten Teil wird auf die Bedeutung vor allem der Sexualhormone für die Regulation von Verhaltensweisen im Erwachsenenalter eingegangen; dabei wird das Sexualverhalten im Vordergrund stehen. Im zweiten Teil wird die Bedeutung von Hormonen für die Prägung von Verhaltensweisen behandelt.

Männliches Sexualverhalten

Das Sexualverhalten von Tieren ist fast ausschließlich von Sexualhormonen abhängig. Dies trifft nicht nur für Säugetiere zu, sondern auch auf andere Arten, wie z.B. Fische und Vögel (Beach, 1965). Die folgenden Ausführungen beschränken sich jedoch auf das Sexualverhalten der Säuger, das besser erforscht und klarer zu übersehen ist.

Man unterscheidet zwischen homologem (männliches Verhalten bei männlichen Tieren und weibliches Verhalten bei weiblichen Tieren) und heterologem Verhalten (weibliches Verhalten beim männlichen und männliches Verhalten beim weiblichen Tier). Im allgemeinen induzieren männliche Sexualhormone (Androgene) männliches und weibliche Sexualhormone (Gestagene und Oestrogene) weibliches Paarungsverhalten. Fehlen Sexualhormone (etwa nach chirurgischer oder chemischer Kastration), so erlischt der Sexualtrieb. Im Gegensatz zum weiblichen Tier geschieht der Verlust der Paarungsbereitschaft oder Libido beim männlichen Tier aber nicht schlagartig, wie man es nach dem plötzlichen Ausfall der Sexualhormone eigentlich annehmen sollte, sondern ganz allmählich. Bei Rattenböcken dauert es z.B. 4 bis 10 Wochen, bis nach der Kastration der Sexualtrieb völlig erlischt (Abb. 1).

Bei Hunden und Menschen ist diese Zeit wesentlich länger. Es gibt aber nicht nur erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Species, sondern die

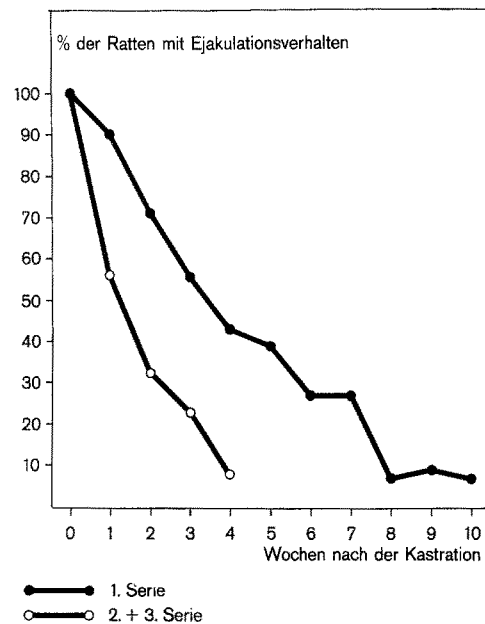


Abb. 1. Verlust des Ejakulationsverhaltens nach der Kastration. (Nach Davidson, 1966 a)

individuellen Schwankungen sind meist noch größer. So war z.B. bei einzelnen männlichen Ratten bis zu 5 Monaten (Davidson, 1969) und bei Hunden bis zu 5 Jahren (Beach, 1970) nach der Kastration das Sexualverhalten fast ungestört.

Bei den meisten Tierarten gibt es ein für die Species charakteristisches stereotypisches Paarungsmuster, das aus einer Folge bestimmter Verhaltenskomponenten zusammengesetzt ist. Der allmähliche Verlust des Sexualtriebes vollzieht sich in mehreren Stufen. Das Paarungsmuster bei Rattenböcken besteht z. B. aus wiederholten Aufsprüngen auf das weibliche Tier mit oder ohne Intromission des Penis. Erst nach einer gewissen Anzahl dieser Sprünge erfolgt die Ejaculation, der bis zum Beginn der nächsten Paarungsserie eine zeitlich genau bestimmte inaktive Periode folgt. Nach der Kastration geht zunächst die Komponente „Ejaculation“ verloren. Als nächster Schritt erfolgt der Verlust der Intromissionsfähigkeit, während die Zahl der bloßen Aufsprünge sogar ansteigt. Der Sexualtrieb gilt als erloschen, wenn die Aufsprünge immer seltener werden und schließlich ganz aufhören.

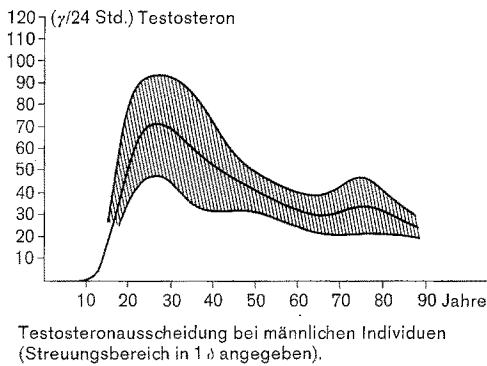


Abb. 2. Testosteronausscheidung im Harn bei männlichen Individuen in Abhängigkeit vom Lebensalter. (Nach Morer-Fargas und Nowakowski, 1965)

Da das Erlöschen des Sexualtriebes nach der Kastration nichts anderes als ein Hormonmangelzustand ist, kann man durch geeignete Hormonzufuhr diesen Mangelzustand jederzeit beheben. Wenn man männliche Tiere von der Kastration an mit Androgenen behandelt, kann das charakteristische Muster des Sexualverhaltens vollständig erhalten werden. Auch bei Tieren, deren Sexualtrieb einige Zeit nach der Kastration erloschen ist, kann durch Androgengabe das komplette Sexualverhalten wiederhergestellt werden. Ebenso wie der Verlust des Sexualtriebes nach der Kastration nur allmählich eintritt, dauert es auch einige Zeit, bis unter der Substitutionstherapie das komplette Verhaltensmuster wiederhergestellt ist. Die Wiederherstellung erfolgt, ebenso wie das Erlöschen, in den gleichen Schritten — in umgekehrter Reihenfolge. Dabei erscheinen zuerst die Komponenten wieder, die zuletzt verloren gingen (bei Ratten z.B. Aufsprünge ohne Intromission). Das vollständige Muster ist wiederhergestellt, wenn die nach der Kastration zuerst erloschene Komponente wieder erscheint (bei Ratten z.B. die Ejaculation).

Es ist nun verständlich, warum männliche Kastraten erst über eine gewisse Zeit behandelt werden müssen, wenn das typische Paarungsverhalten wiederhergestellt werden soll.

Ist es nun möglich, durch Hormonbehandlung den Sexualtrieb des Menschen anzuregen? Die Antwort darauf ist: nur dann, wenn ein Hormondefizit vorliegt (etwa im Klimakterium virile). Es hat aus naheliegenden Gründen nicht an Versuchen dieser Art gefehlt.

Da man schon im Altertum wußte, daß nach der Kastration der Sexualtrieb ganz oder weitgehend erlischt, lag es eigentlich nahe, durch Gabe von Keimdrüsenextrakten denselben anzuregen. Immerhin hat dies aber bis 1889 gedauert. Der damals 73jährige Brown-Sequard injizierte sich selbst einen aus Stierhoden bereiteten Auszug mit dem Erfolg einer Steigerung seiner körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit. Diese Versuche erregten außerordentliches Aufsehen auf der damals gerade stattfindenden Weltausstellung in Paris, da sie sich mit dem die Menschheit immer wieder bewegenden Gedanken der Verjüngung befaßten. Von Emil Steinach, einem Pionier auf dem Gebiet der Sexualhormone, wurden diese Versuche wieder aufgegriffen. Über die Ergebnisse seiner tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen hat er 1920 in einem Übersichtsartikel berichtet (Steinach, 1920). Der Titel dieser damals sensationellen Arbeit

lautete „Verjüngung durch experimentelle Neubelebung der alternden Pubertätsdrüse“. Steinach hat dabei unter anderem in Zusammenarbeit mit dem Chirurgen Liechtenstein älteren Männern, die aus verschiedenen Gründen kastriert werden mußten, Hoden implantiert, die bei der Kryptorchismusoperation anfielen. Der Erfolg war verblüffend: Die bei diesen Patienten vorher bestehende Muskelschwäche, Ermüdbarkeit, Arbeitsunlust, Apathie und Gedächtnisschwäche verschwanden, die darniederliegende Libido und Potenz traten wieder auf, was Steinach in einer mitreißenden Art zu schildern verstand.

Nachdem es in den dreißiger Jahren gelungen war, die Sexualhormone synthetisch herzustellen und auch oral wirksame Oestrogene und Androgene Anfang der vierziger Jahre zur Verfügung standen, hätte einer „Verjüngungstherapie“ prinzipiell nichts mehr im Wege gestanden. Die „Wunderpillen“ (Oestrogene für die Frau und Androgene für den Mann) sind also gar nicht so neu. Sie sind nur erst in jüngster Zeit populär geworden, was sicher auch auf einen Wechsel der Moralbegriffe und einen Wegfall vieler Tabus nach dem 2. Weltkrieg zurückzuführen ist.

Der Sexualtrieb tritt zielgerichtet in der Pubertät in Erscheinung und steht in direktem Zusammenhang mit der in dieser Zeit ansteigenden inkretorischen Funktion der Gonaden.

Abb. 2 veranschaulicht die Testosteronausscheidung in den verschiedenen Lebensaltern bei Männern (Morer-Fargas und Nowakowski, 1965). Man erkennt den enormen Anstieg in der Pubertät, der bis zum 25. Lebensjahr anhält — von diesem Zeitpunkt an neigt sich die Kurve wieder langsam, aber kontinuierlich. Es ist vielleicht tröstlich, daß der überraschend früh einsetzende Abfall der Testosteronausscheidung und -produktion relativ langsam erfolgt und daß die individuellen Streuungen sehr groß sind. Schließlich ist auch noch nicht sicher bewiesen, daß die Höhe der Testosteronproduktion und die sexuelle Aktivität miteinander korreliert sind.

Bisher stand einer breiteren Anwendung von Androgenen in Fällen von Hyposexualität und Hypogonadismus entgegen, daß die zur Anregung der Libido und Funktion der akzessorischen Geschlechtsdrüse notwendigen Androgendosen neben den gewünschten Effekten auch unerwünschte hatten. Es kam nämlich zu Keimdrüsenbeschädigungen, bedingt durch die Hemmwirkung der Androgene auf die gonadotrope Partialfunktion der Hypophyse.

Wie klinische Untersuchungen mit einem neuen Androgen, dem 1 α -Methyl-5 α -androstan-17 β -ol-3-on (Mesterolone) gezeigt haben, scheint aber eine Dissoziation der unerwünschten von der gewünschten Wirkung möglich zu sein. In therapeutischen Dosierungen wird nämlich bei Anwendung dieser Substanz keine Hodenschädigung beobachtet (Laschet et al., 1966; Petry et al., 1967). In tierexperimentellen Untersuchungen fanden wir diese Dissoziation jedoch nicht.

Durch Gabe von Androgenen ist es im allgemeinen leicht möglich, die sexuelle Aktivität anzuregen. Beim Hypogonadismus oder beim Kastraten ist es die einzig mögliche Substitutionstherapie.

Sehr viel schwieriger ist es, eine pathologisch gesteigerte oder abartige Sexualität (insbesondere bei Sittlichkeitsstraftätern) zu bremsen, wenn man von der chirurgischen Kastration absieht. Man könnte zu-

nächst vermuten, daß solche Patienten mehr Testosteron produzieren und das vermehrt gebildete Testosteron zu einer abnorm gesteigerten Libido führt. Das scheint aber nicht so zu sein oder nur in einigen Fällen zuzutreffen. Schmidt (1968) hat die Testosteronausscheidung bei hypersexuell veranlagten Männern untersucht und mit den Werten „normaler“ verglichen.

Nur in etwa 10% der untersuchten Fälle wurden über die Norm erhöhte Testosteronwerte gefunden. Man kann daraus folgern, daß Hypersexualität nicht unbedingt an eine starke Testosteronproduktion gebunden ist.

Seit einiger Zeit wird in verschiedenen Kliniken ein Antiandrogen geprüft. Es handelt sich dabei um ein Steroidhormon (6-Chlor-17-acetoxy-1 α ,2 α -methyl-4,6-pregnadien-3-on = Cyproteronacetat), auf dessen antiandrogene Wirkung wir vor etwa 9 Jahren aufmerksam wurden. In nahezu allen Fällen kam es nach Behandlung mit diesem Präparat zu einer Libidohemmung, unabhängig von der Triebrichtung (Hoffet, 1968; Laschet und Laschet, 1967a, 1967b; Laschet et al., 1967; Ott, 1968; Rothschild, 1970). Selbstverständlich tritt keine Heilung ein. Nach dem Absetzen des Präparates tritt die alte Triebrichtung wieder auf.

Weibliches Sexualverhalten

Während bei männlichen Individuen ein mehr kontinuierlicher Androgeneinfluß den Sexualtrieb auslöst, müssen bei weiblichen Tieren die beiden Sexualhormone gewöhnlich in einer bestimmten, auch zeitlich definierten Reihenfolge wirken. Daraus ergibt sich, daß bei männlichen Individuen eine kontinuierliche Paarungsbereitschaft vorhanden ist, bei weiblichen dagegen nur dann, wenn bestimmte hormonale Bedingungen erfüllt sind.

Diese Bedingungen sind ebenfalls durch die Substitutionstherapie bei Kastraten bekannt. Anders als beim männlichen Tier erlischt beim weiblichen Tier sofort nach der Kastration jeglicher Sexualtrieb — mit Ausnahme des Menschen. (Dennoch gibt es auch einige Untersuchungen am Menschen, die darauf hindeuten, daß auch bei der Frau die Libido hormonabhängig ist.) Ebenso wie das männliche variiert auch das weibliche Sexualverhalten von Species zu Species. Allen gemeinsam ist jedoch, daß das weibliche Verhalten darauf gerichtet ist, dem männlichen Tier die Kopulation zu ermöglichen. Diese mehr passive Art des Sexualverhaltens, das erst durch die sexuelle Aktivität eines Partners voll ausgelöst wird, wird daher als Rezeptivität bezeichnet. Bei einigen Tierarten genügt eine Oestrogenbehandlung zur vollständigen Herstellung der Rezeptivität (z.B. Kaninchen und Katzen), bei anderen kann nur durch Oestrogene und Progesteron zusammen das vollständige weibliche Verhaltensmuster induziert werden (Schaf). Bei den meisten Tierarten kann mit Oestrogenen ein gewisser Grad an Rezeptivität induziert werden, das vollständige Muster aber nur durch zusätzliche Progesteronbehandlung. Es genügt aber nicht, einfach nur Oestrogene und Progesteron zusammen zu injizieren. Vielmehr müssen die beiden Hormone in bestimmtem zeitlichen Abstand wirken. Bei Ratten wird z.B. der vollständige Verhaltens-oestrus durch eine Progesteroninjektion induziert, die 18 Std nach der letzten von zwei Oestrogengaben erfolgt (Abb. 3), bei Schafen muß dagegen die Pro-

| Tierzahl | Dosis Oestradiolbenzoat | Dosis Progesteron (I.E.) | Zeitlicher Abstand zwischen den Injektionen (Std) | Zahl der Tiere, die in die Brunst gelangen | Durchschnittliche Brunstdauer (Std) |
|----------|-------------------------|--------------------------|---|--|-------------------------------------|
| 44 | 5 | — | — | 0 | — |
| 38 | 10 | — | — | 6 | 52 |
| 10 | 20 | — | — | 2 | 49,5 |
| 20 | 100 | — | — | 18 | 50 |
| 22 | 5 | 0,4 | 48 | 20 | 10,5 |
| 22 | 5 | 0,3 | 48 | 15 | 9,6 |
| 15 | 10 | 0,4 | 72 | 15 | 11,5 |
| 15 | 10 | 0,3 | 72 | 15 | 9,6 |

Abb. 3. Auslösung der Brunst mit Oestrogenen und Progesteron an kastrierten Ratten. (Nach Boling und Blandau, 1939)

gesteroninjektion eine bestimmte Zeit vor der Oestrogenbehandlung erfolgen.

Weiterhin müssen ganz bestimmte Dosisrelationen zwischen den beiden Hormonen eingehalten werden. Wenn z.B. die Progesterondosis im Verhältnis zur Oestrogendosis zu gering ist, wird keine optimale Rezeptivität induziert. Andererseits wird durch zu hohe Progesterondosen das weibliche Sexualverhalten wieder gehemmt (Abb. 4).

Bei Affen konnten deutliche rhythmische Schwankungen im Sexualverhalten in Abhängigkeit vom jeweiligen Cyclusstadium des weiblichen Partners festgestellt werden (Ball und Hartman, 1935; Michael, 1965; Michael und Herbert, 1963; Michael und Zumpe, 1970; Michael et al., 1966, 1967b).

Dies konnte ein englisches Forscherteam demonstrieren. In täglichen 60 min-Tests an Rhesus-Affen-Paaren zeigte sich, daß die Zahl der Kopulationen zur Cyclusmitte hin zunimmt und zum Ovulationstermin Maxima erreicht.

In der frühen Lutealphase tritt dann ein Abfall ein; unmittelbar vor der zu erwartenden Menstruation kommt es wieder zum Anstieg der sexuellen Aktivität (Abb. 5).

Außerdem ist vielleicht interessant, daß zur Cyclusmitte hin der Zeitraum von der Intromission bis zur Ejaculation' kürzer ist als in anderen Cyclusphasen. Diese cyclischen Schwankungen in der sexuellen Aktivität bei Affen kommen einmal dadurch zustande, daß in der Follikelphase Annäherungsversuche des Männchens meist zur Kopulation führen, während in der Lutealphase der männliche Partner durch das weibliche Tier häufiger abgewehrt wird.

Man hat dafür den Begriff der „male success ratio“ geprägt. Ein weiterer Faktor kommt hinzu. Offenbar ist auch die Attraktivität des weiblichen Partners um den Ovulationstermin herum am größten, denn es hat sich gezeigt, daß die Zahl der von den weiblichen Partnern ausgehenden Einladungen zur Kopulation während des ganzen Cyclus kaum Schwankungen unterliegt. Aber während in der Cyclusmitte nahezu 100% der Einladungen von dem männlichen Partner akzeptiert werden, sind es in der frühen Lutealphase nur etwa 20—30%. Dafür wurde der Begriff „female success ratio“ geprägt.

Man kann annehmen, daß der Anstieg der sexuellen Aktivität zur Cyclusmitte hin mit der vermehrt einsetzenden Oestrogenproduktion unmittelbar vor der

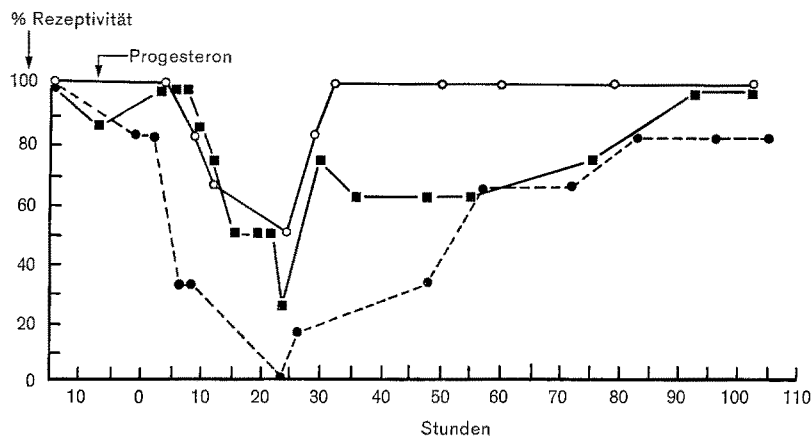


Abb. 4. Hemmung der oestrogen-induzierten Paarungsbereitschaft bei kastrierten weiblichen Kaninchen durch unterschiedliche Progesteron(P)-Dosen (als einmalige Injektion). Alle Kaninchen erhielten während der ganzen Versuchsdauer 2mal täglich 0,5 μ g Oestradiolbenzoat. Jeder Punkt bedeutet einen Test, die Werte sind als Prozentsatz der sexuell positiv reagierenden Tiere pro Gruppe ausgedrückt. \circ — \circ 0,5 mg P, \blacksquare — \blacksquare 1,0 mg P, \bullet — \bullet 2,0 mg P. (Nach Beyer et al., 1969)

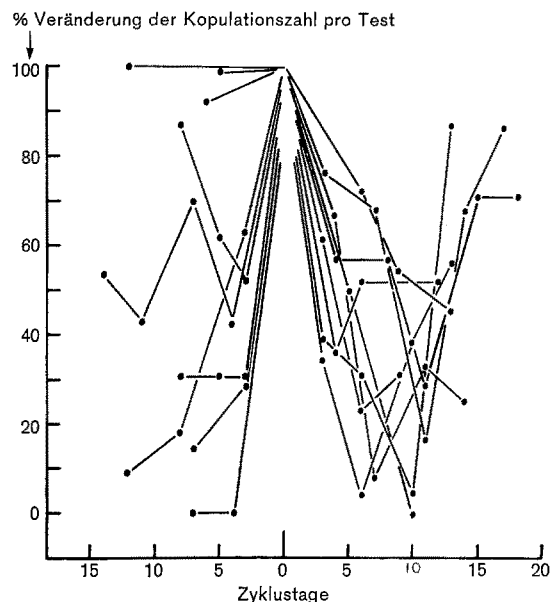


Abb. 5. Sexuelle Aktivität von Rhesusaffen in Abhängigkeit vom Cyclostadium. O angenommener Ovulationstermin. (Nach Michael, 1968)

Ovulation im Zusammenhang steht. Der Abfall der sexuellen Aktivität in der frühen Lutealphase dürfte auf die Aktivität des Gelbkörpers zurückzuführen sein, d.h. auf die Gestagendominanz. Dies konnte dann tatsächlich auch bewiesen werden. So waren Rhesusaffenpaare, bei denen der weibliche Partner kastriert war, nur wenig sexuell aktiv. Soweit noch sexuelle Kontakte bestanden, blieben bei dem männlichen Partner Ejaculationen aus. Nach Behandlung des weiblichen Tieres mit Oestradiol (tägl. 25–100 μ g, subc.) waren Sprunghäufigkeit und Ejaculationsrate des männlichen Partners wieder normalisiert. Bei Oestrogendominanz ist offenbar die sexuelle Attraktivität des weiblichen Partners für das männliche Tier erhöht, bei Gestagendominanz dagegen erniedrigt.

Dazu ein Beispiel: Abb. 6.

Aus dieser Abbildung geht hervor, daß die Zufuhr hoher Gestagendosen zu einem Rückgang der sexuellen Aktivität führt. Damit einher geht auch ein Rückgang der Ejaculationen — ein Beweis dafür, daß bei

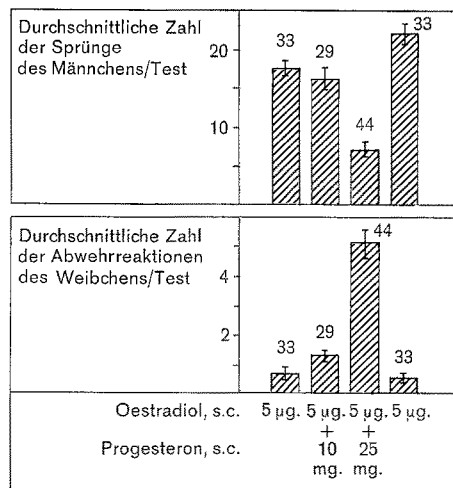


Abb. 6. Einfluß von Progesteron auf die oestradiolinduzierte Deckbereitschaft kastrierter Rhesusaffen. Tägliche Gabe von Oestradiol allein oder in Kombination mit Progesteron über 5 bzw. 6 Wochen. Die Dauer eines Testes betrug 1 Std, die Anzahl der durchgeführten Teste ist den Zahlen in den Säulen zu entnehmen. Insgesamt gelangten 4 Paare in den Versuch. (Nach Michael et al., 1967a)

Gestagendominanz der weibliche Partner für das männliche Tier weniger attraktiv erscheint. Hinzu kommt — auch das ist auf Abb. 9 dargestellt — eine erhöhte Abwehrbereitschaft des weiblichen Partners bei Gestagendominanz gegenüber den Annäherungsversuchen des männlichen Tieres.

Bei der Frau weiß man, daß auch nach der Ausschaltung der Gonaden (nach Kastration) die sexuelle Aktivität nicht erlischt. Vor 3 Jahren konnten jedoch Udry und Morris (1967) in den USA zeigen, daß auch beim Menschen die sexuelle Aktivität cyclischen Schwankungen unterliegt. Die von diesen Autoren durchgeführten Untersuchungen basierten auf 93 Cycles von Frauen. Auch hier fand sich ein starker Anstieg der sexuellen Aktivität in der Cyclusmitte und ein Abfall in der frühen Lutealphase sowie ein zweiter prämenstrueller Anstieg. Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß bei Oestrogendominanz, d.h. bis zum Zeitpunkt der Ovulation, die Zahl der Orgasmen, bezogen auf die Zahl der sexuellen Kontakte, stark an-

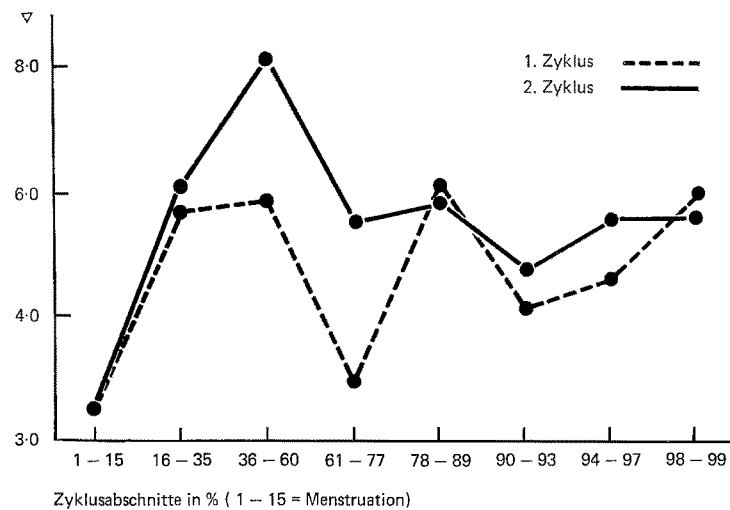


Abb. 7. Angabe des Erregungsgrades beim Sexualverkehr, Selbsteinschätzung durch Frauen nach einer willkürlichen gewählten Skala (3,0 = niedrigster, 8,0 = höchster Erregungsgrad). Die Cyclusbabschnitte sind in Prozent der gesamten Cyclisdauer angegeben. (Beispiel: 1—15% sind die ersten 15% der gesamten Cyclisdauer, d.h. bei einem Cyclus von 28 Tagen die ersten 4 Tage, bei einem Cyclus von 35 Tagen die ersten 5 Tage). (Nach Hamburg et al., 1968)

steigt. Umgekehrt sind die Verhältnisse dagegen in der Lutealphase. Von einer anderen Forschergruppe (Hamburg et al., 1968) wurden diese Ergebnisse bei einer Gruppe von 15 Frauen bestätigt (Abb. 7).

Um diesen Punkt abzuschließen: Wenn auch die Libido und sexuelle Aktivität der Frau nicht ausschließlich vom Hormonstatus abhängig ist, so zeigen doch klinische Erfahrungen, vor allem bei Klimakterikerinnen, daß eine Oestrogentherapie (übrigens auch die Gabe von Androgenen, d.h. männlichen Sexualhormonen) sich stimulierend auswirkt.

Steuerung des Sexualverhaltens

Die zentrale Schaltstelle für die Induktion von Paarungsverhalten sind Kerngebiete im Zwischenhirn. In den letzten beiden Jahrzehnten erst ist es gelungen, diese Gebiete annähernd zu lokalisieren. Dabei wurden zunächst — wie in der Gehirnforschung üblich — bestimmte Hirngebiete zerstört. Aus den Ausfallserscheinungen, in diesem Fall dem Erlöschen des Sexualtriebes, schloß man dann auf den Ort des Regulationszentrums. Die Steuerzentren für das Sexualverhalten sind, gemessen an der gesamten Hirnmasse, nur winzige Gebiete. Auch umfangreiche Zerstörungen von Gehirngewebe, etwa mittels Elektrocoagulation, nur wenige Zehntelmillimeter vom Sitz dieser Regelzentren entfernt, beeinflussen das Sexualverhalten überhaupt nicht. Andererseits wird durch winzige Läsionen am richtigen Ort das Paarungsverhalten vollständig unterdrückt (Abb. 8).

Eine andere Methode zur Lokalisation von Steuerzentren ist die elektrische Stimulierung von Kerngebieten. Man mißt hierbei nicht den Ausfall, sondern die Verstärkung oder die Auslösung von Verhaltensmustern. Statt der elektrischen Reizung kann man zu diesem Zweck aber auch das natürliche Stimulans für diese Zentren benutzen, nämlich die Sexualhormone. Dazu bedient man sich der sog. Implantationstechnik. Bei dieser Methode werden mit Präzisionsgeräten, mit denen man eine Nadelspitze auf den Zehntelmillimeter genau in jede gewünschte Position bringen kann, Mikrogrammengen von Sexualhormonen in einzelne

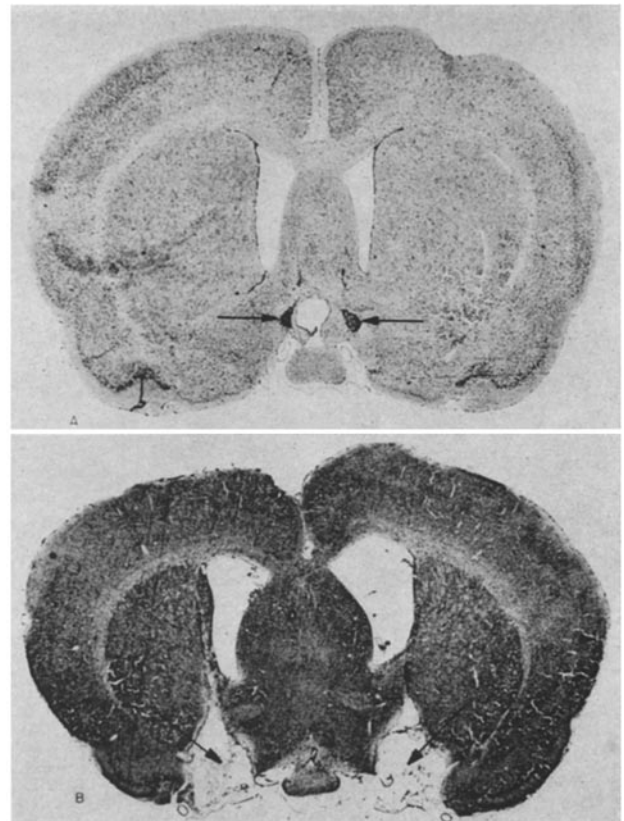


Abb. 8 A u. B. Gehirnquerschnitte bei männlichen Ratten. A Kleine bilaterale Läsionen in der medialen präoptischen Region, durch die das männliche Sexualverhalten vollständig eliminiert ist. B Ausgedehnte bilaterale Läsionen in der lateralen präoptischen Region, das Sexualverhalten ist unbeeinflusst. (Nach Larsson und Heimer, 1964.) → = zerstörte Regionen

Kerngebiete implantiert (Davidson, 1966 b). Wenn nun das betreffende Gebiet für das jeweils implantierte Hormon empfindlich ist, d.h. über die entsprechenden Hormonrezeptoren verfügt, werden die Steuerzentren aktiviert und induzieren nun ihrerseits eine

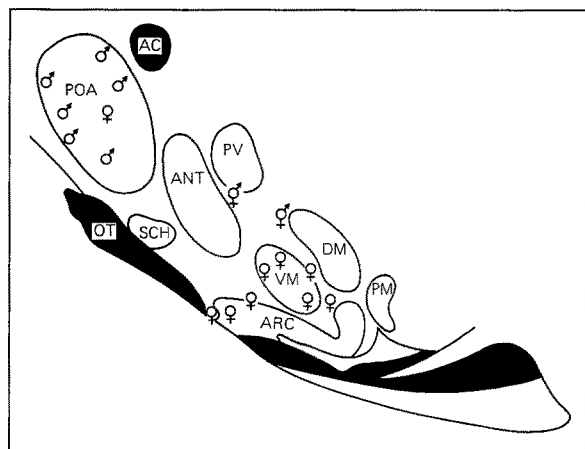


Abb. 9. Schematischer Sagittalschnitt durch den Hypothalamus bei Ratten. Die Symbole geben an, in welchen Regionen durch Implantation von Oestradiolkristallen männliches (♂) oder weibliches (♀) Sexualverhalten induziert wird bei erwachsenen, ovariectomierten weiblichen Ratten. AC Commissura anterior, ANT vorderes hypothalamisches Kerngebiet, ARC Nucleus arcuatus, DM Nucleus dorsomedialis, OT Chiasma opticum, PM Nucleus praemammillaris, POA präoptische Region, PV Nucleus paraventricularis, SCH Nucleus supraopticus, VM Nucleus ventromedialis.

(Nach Doerner et al., 1968)

Serie von für das jeweilige Zentrum charakteristischen Prozessen, die man in irgendeiner Form messen kann. Man hat auf diese Art festgestellt, daß die Zentren, welche nach direktem Kontakt mit Sexualhormonen den Prozeß „Sexualverhalten“ in Gang setzen, in Form einer Leiste im Zwischenhirn angeordnet sind. Die Zentren für weibliches Sexualverhalten liegen vorwiegend im mittleren Hypothalamus, während das männliche Verhaltensmuster vom vorderen Zwischenhirn aus gesteuert wird (Abb. 9).

Man kann übrigens auch ein stimulierendes Hormon von den Steuerzentren fernhalten, indem man z.B. ein Antihormon appliziert. Das zur Aktivierung des Zentrums notwendige Hormon kommt dann nicht mehr zur Wirkung, das Zentrum ist quasi stillgelegt. Im Falle der Sexualhormone würde damit der gleiche Effekt wie bei einer chirurgischen Kastration erreicht sein (Neumann, 1966; Neumann et al., 1966a).

Neben dieser Form der chemischen Kastration durch direkte Blockade von Hormonrezeptoren gibt es auch die indirekte chemische Kastration. Dabei werden bestimmte Zentren, welche die Gonadotropinsekretion regulieren, durch Sexualhormone oder andere Substanzen unspezifisch blockiert. Da die Synthese von Sexualhormonen in Ovarien und Hoden von der Stimulierung durch Gonadotropine abhängt, bedeutet eine verminderte Gonadotropinausschüttung auch eine reduzierte Sekretion von Sexualhormonen. Bei völliger Gonadotropinhemmung wird daher ebenfalls ein Kastrationseffekt erreicht.

Andere Verhaltensweisen

Kampftrieb. Die Gabe von Androgenen führt bei den meisten Species zu einer Steigerung des Kampftriebes, der Aggressivität und zu einem Anstieg in der sozialen Rangordnung (Beeman, 1947; Clark und Birch, 1945; Tollman und King, 1956). Die Kastration bewirkt dagegen das Gegenteil. Allgemein bekannt ist ja, daß ein wilder Stier nach der Kastration zum fried-

lichen Ochsen wird. Dieser Effekt ist experimentell bei einer großen Anzahl anderer Tierarten belegt (Beeman, 1947; Collias, 1944; Moyer, 1968).

Der Kampftrieb ist bei männlichen Tieren stärker ausgeprägt als bei den weiblichen. Es ist ziemlich sicher, daß beim männlichen Tier Androgene eine entscheidende Rolle in der Manifestation des Aggressionsverhaltens spielen. So gibt es bei männlichen Ratten (Seward, 1945) und Mäusen (Fredericson, 1950) vor der Pubertät keine Kämpfe mit Käfiggenossen, wohl aber danach. Auch zwischen vor der Pubertät kastrierten männlichen Mäusen gibt es später keine Beißereien. Wenn man die gleichen Tiere jedoch mit Testosteron behandelt, tritt gegenseitige Aggressivität auf, die nach dem Absetzen der Behandlung wieder verschwindet (Beeman, 1947; Beach, 1945; Bevan et al., 1958a, b; Ulrich, 1938).

Auch die Behandlung kastrierter Tiere mit Oestrogenen bewirkt eine ansteigende Aggressivität, wie Untersuchungen an Hamstern gezeigt haben. Wird den Tieren neben Oestrogenen auch Progesteron verabreicht, so sinkt der Kampftrieb wieder ab. Ebenso erfolgt eine Reduktion anderer Aggressionsformen (Kislack und Beach, 1955). Bei Frauen ist Progesteron mit Erfolg dazu benutzt worden, die durch prämenstruelle Beschwerden hervorgerufene überhöhte Reizbarkeit zu dämpfen (Greene und Dalton, 1953).

Andererseits bewirken Oestrogene in bestimmten Dosen bei intakten männlichen Tieren eine Dämpfung der Kampfbereitschaft. Bei Männern wurden mit Stilböstrol Aggressionsausbrüche behandelt (Dunn, 1951; Sands, 1954).

Aber auch bei intakten weiblichen Tieren wirken Oestrogene dämpfend auf den Aggressionstrieb. Setzt man z.B. laktierenden Ratten einen Frosch in den Käfig, wird dieser angegriffen. Dieser Effekt wird durch Oestrogenbehandlung blockiert, kann aber seltsamerweise durch eine Hydrocortisonbehandlung reaktiviert werden (Endroczi et al., 1958).

Auch Antiandrogene dämpfen die Kampfintensität. Bei Fischen (*Tilapia mossambica* und Sonnenbarsche) wurde z.B. nach Injektion von 0,3–1,0 mg Cyproteronacetat/g Körpergewicht eine deutliche Hemmung der Kampf-, Balz- und Nestbautendenz beobachtet (Kramer et al., 1969). Daß Androgene den Nestbautrieb stimulieren, ist auch vom Stichling bekannt (Hoar, 1962).

Bei anderen Fischarten sind zum Nestbau nicht nur Androgene, sondern auch Prolactin notwendig (Blüm und Fiedler, 1964; Machemer und Fiedler, 1965). Prolactin fördert außerdem bei Fischen die Brutpflege und hemmt oder stimuliert — je nach Dosis — den Kampftrieb (Blüm und Fiedler, 1964; Fiedler, 1962). Diese Wirkungen haben die Hormone bei beiden Geschlechtern.

Soziale Rangordnung. Die hierarchische Stellung eines Individuums innerhalb einer Herde hängt ebenfalls weitgehend vom hormonalen Status ab. So führt z.B. die Kastration von Hirschen oder Hähnen zu einem Absinken der Rangordnung innerhalb einer Herde. Nach Androgenbehandlung von Kastraten kann bei einer entsprechend hohen Dosis hinterher sogar ein höherer Rang eingenommen werden als vor der Kastration (Lincoln et al., 1970).

Reviermarkierung. Ähnlich hormonabhängig ist die Reviermarkierung männlicher Tiere (z.B. bei Hirsch und Moorhuhn). Die Reviergröße wiederum ist bei diesen Tierarten ein wichtiger Faktor im Sexualverhalten. Je aggressiver nämlich ein männliches Tier ist, um so größer ist das von ihm beherrschte Revier, das immer wieder von neuem gegen Eindringlinge verteidigt werden muß. Wenn man den Revierbesitzer kastriert, wird das von ihm beherrschte Territorium immer kleiner und geht schließlich ganz verloren. Es gibt sogar Tiere, die am Verlust des Reviers zugrunde gehen. Am Beispiel des Moorhuhns sollen die engen Zusammenhänge zwischen dem Hormonstatus einerseits und dem Territorial- und Sexualverhalten andererseits erläutert werden (Watson, 1970).

Die Brunstzeit ist bei diesen Vögeln das Frühjahr; die Gebietskämpfe werden dagegen im Herbst ausgetragen. Den Winter überleben fast nur männliche Moorhühner mit eigenem Revier, die meisten anderen sterben vor dem Frühjahr. Man hat nun beobachtet, daß bei den überlebenden revierlosen Vögeln im Frühjahr niemals ein Sexualverhalten auftritt. Diese Hähne haben auch immer kleinere Hoden als der Revierbesitzer. Als man aber revierlosen Tieren Testosteronpropionat implantierte, eroberten sie sich ein Revier und überlebten den nächsten Winter. Andererseits führte die Behandlung mit Oestrogenen zum Revierverlust. Man sieht also, daß die Kampfintensität im Herbst, die Reviergröße und die sexuelle Aktivität im Frühjahr bei männlichen Moorhühnern eng mit dem Androgenspiegel korreliert sind.

Kraulverhalten („grooming behavior“). Ein besonderes Charakteristikum der Primaten ist das Kraulverhalten. Zunächst nahm man an, daß dieses Verhalten der Hygiene dient — daher auch die Bezeichnung „Lausen“. Heute weiß man, daß es von viel größerer biologischer Bedeutung ist. Es ist einmal ein Ausdruck der individuellen Stellung eines Tieres innerhalb der hochorganisierten Gesellschaft der Primaten (Carpenter, 1942a, b; Washburn und de Vore, 1961; Zuckerman, 1932) und steht in enger Beziehung mit dem Establishment der Hierarchie des Führens oder Unterwerfens (Maslow und Flanzbaum, 1936). Außerdem steht es aber auch im Zusammenhang mit dem Sexualverhalten.

Auch das Kraulen ist hormonabhängig. So zeigen Männchen ein Aktivitätsmaximum in der Cyclusmitte des weiblichen Partners, zum gleichen Zeitpunkt weisen die weiblichen Partner ein Aktivitätsminimum auf (Michael und Herbert, 1964; Michael et al., 1966) (s. Abb. 10).

Nach Kastration des weiblichen Partners gehen die rhythmischen Variationen verloren, und die Aktivität des Männchens ist stark reduziert. Nach Substitution des Weibchens mit Oestrogenen kommt es bei dem männlichen Partner wieder zu einem Aktivitätsanstieg.

Progesteron hebt den Effekt von Oestrogenen wieder auf, d. h. Oestrogendominanz stimuliert die „Kraul“-Aktivität bei dem männlichen Partner und reduziert die Aktivität des weiblichen Partners, Gestagendominanz hat den umgekehrten Effekt.

Lernverhalten. Das Lernverhalten scheint sowohl durch Sexualhormone (Steroide), nichtsteroidale Hormone (Noradrenalin) als auch Proteohormone (ACTH und ACTH-Bruchstücke) beeinflussbar zu sein. So konnte an hypophysektomierten Ratten gezeigt wer-

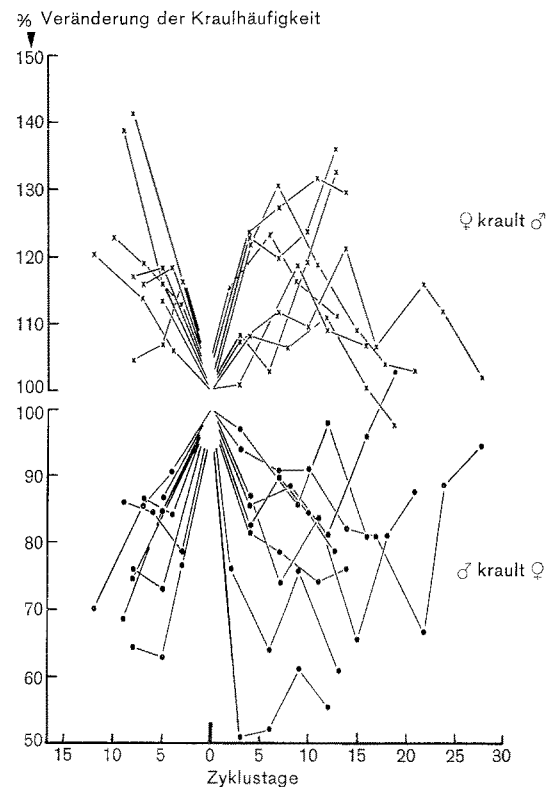


Abb. 10. Kraulaktivität bei Rhesusaffen in Abhängigkeit vom Cyclusstadium. (Nach Michael, 1968)

den, daß durch Zufuhr von ACTH oder ACTH-Bruchstücken, die keine eigentliche ACTH-Wirkung mehr haben, das Lernverhalten erheblich verbessert werden kann (de Wied, 1969; de Wied et al., 1968).

Dies sei an einem Beispiel erläutert: Als Versuchsmodell benutzt man dabei in der Regel einen zerteilten Käfig, durch dessen eine Hälfte Strom geleitet werden kann. Bevor jedoch der Stromstoß erfolgt, wird den Tieren ein Signal in Form irgendeines Geräusches gegeben. Die Tiere lernen sehr schnell, den Stromstoß zu vermeiden, indem sie sich in den anderen Teil des Käfigs begeben, der nicht unter Strom gesetzt wird. Dieser Lernvorgang dauert bei Ratten nur wenige Wochen. Hypophysektomierte Tiere lernen viel schlechter, den Stromstoß zu vermeiden (Abb. 11).

Durch Substitution mit Corticoiden, ACTH oder selbst Testosteron und Thyroxin oder Kombinationen dieser Hormone läßt sich das Lernverhalten hypophysektomierter Tiere erheblich verbessern. Die nächste Abbildung (Abb. 12) zeigt den Einfluß von ACTH auf das Lernverhalten hypophysektomierter Tiere.

Prägung von Verhaltensweisen

Sexualverhalten. Sexualhormone regulieren nicht nur das Sexualverhalten beim erwachsenen Individuum, sondern sie sind auch für die Prägung von neuronalen Zentren verantwortlich, die später männliches oder weibliches Sexualverhalten auslösen in Gegenwart entsprechender Hormonblutspiegel. Dies gilt für eine Reihe von Species, bei denen bisher untersucht wurde. Die neurale Prägung geschieht in einer zeitlich genau bestimmten Phase der Entwicklung; bei Ratten, Mäusen und Hamstern in den ersten Lebenstagen, bei anderen untersuchten Tierspecies in der Zeit der Fetalentwicklung.

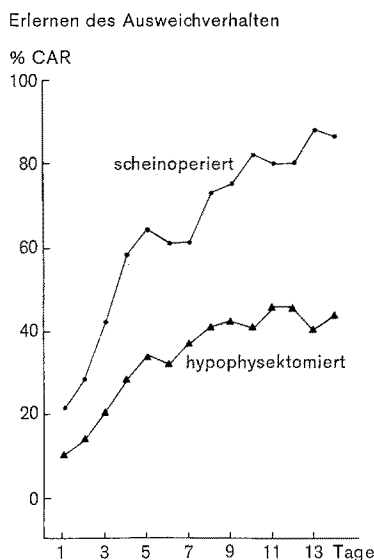


Abb. 11. Einfluß der Hypophysektomie auf das Erlernen von Ausweichverhalten. Das Lerntraining wurde 1 Woche nach der Hypophysektomie begonnen. CAR erlerntes (konditioniertes) Ausweichverhalten. (Nach de Wied, 1969)

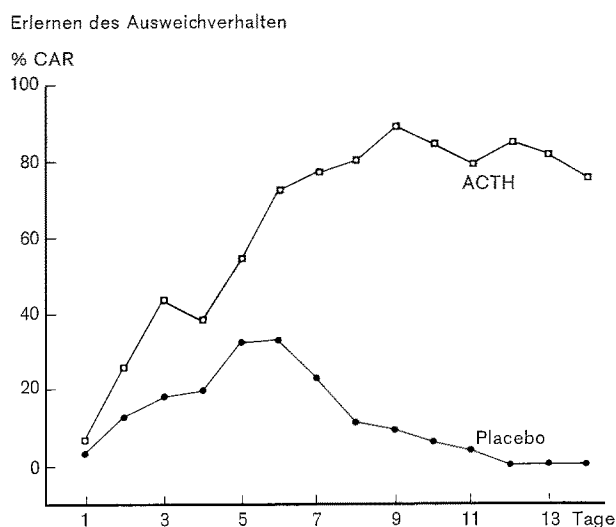


Abb. 12. Effekt von 20 µg ACTH 4–10 und eines Placebo, jeden 2. Tag als langwirkendes Zinkphosphat-Präparat injiziert, auf den Erlernungsgrad für Ausweichverhalten bei hypophysektomierten männlichen Ratten. (Nach de Wied, 1969)

Bereits 1938 beobachtete *Vera Dantchakoff*, daß die weiblichen Nachkommen von Meerschweinchen, die in der Gravidität mit Testosteron behandelt worden waren, nach Gaben von Testosteron im Erwachsenenalter männliches Sexualverhalten aufwiesen. Trotz dieser Beobachtung hat man sich erst wieder in den 50er Jahren diesem Problem intensiv zugewandt.

Bei weiblichen Ratten, die in den ersten 5 Lebenstagen nach der Geburt ein Androgen erhalten hatten, ist im Erwachsenenalter die Fähigkeit zum weiblichen Sexualverhalten reduziert. Es sei an dieser Stelle erwähnt, daß bei Ratten auch eine hormonale Prägung von neuronalen Zentren erfolgt, die den Modus der Gonadotropinsekretion, d.h. den Modus der späteren Hypophysenfunktion, regulieren. Bekanntlich werden Gonadotropine bei weiblichen Individuen cyclisch sezerniert. Dies ist die Voraussetzung für das Zu-

standekommen der Ovulation. Bei männlichen Individuen werden die Gonadotropine dagegen acyclisch sezerniert. Bei weiblichen Ratten, die in den ersten Lebenstagen Androgene erhalten haben, erfolgt eine Prägung bestimmter hypothalamischer Zentren zum acyclischen männlichen Funktionstyp. Solche Tiere sind im Erwachsenenalter steril und ovulieren nicht, die Ovarien sind klein und polycystisch. Man hat deshalb zunächst vermutet, daß die Ursache des gestörten weiblichen Sexualverhaltens auch eine Störung der Steroidbiosynthese in den polycystischen Ovarien sein könnte, d.h. einfach inadequate hormonale Bedingungen. Dies ist aber nicht der Fall, denn nach Kastration im Erwachsenenalter, d.h. Entfernung der polycystischen Ovarien und entsprechende Substitutionstherapie mit Oestrogenen und Progesteron, ließ sich bei solchen androgenisierten weiblichen Tieren kaum weibliches Sexualverhalten auslösen. Bei normalen weiblichen Tieren gelingt dies mit einer entsprechenden Substitutionstherapie auch nach der Kastration in jedem Fall.

Man konnte einen weiteren Beweis dafür antreten, daß nicht die Ovarien für das gestörte Sexualverhalten verantwortlich sind. Man hat solche polycystischen Ovarien normalen weiblichen Kastraten implantiert. Die Ovarien wuchsen an und bereits innerhalb von 10–14 Tagen kam es zu Ovulationen und zur Corpus luteum-Bildung (Harris, 1964; Barraclough, 1967).

Bei solchen weiblichen Ratten, die in den ersten Lebenstagen mit einem Androgen behandelt wurden, ist im Erwachsenenalter nicht nur die Fähigkeit zum weiblichen Verhalten unterdrückt, solche Tiere zeigen vielmehr auch ein weitgehend männliches Verhalten nach adäquater Substitutionstherapie mit Androgenen. Umgekehrt weisen männliche Ratten, die in den ersten Lebenstagen kastriert wurden, später sowohl weibliche als auch männliche Verhaltensweisen auf — sie sind quasi bisexuell.

Seit einigen Jahren stehen uns Hormone zur Verfügung, die in der Lage sind, die Wirkung der männlichen Sexualhormone, der Androgene, zu unterdrücken (Dorfman, 1962; Hamada et al., 1963; Neumann und Elger, 1965b; Neumann und Hamada, 1964; Neumann und Kramer, 1964). Es sind Antiandrogene. Durch die Gabe solcher Substanzen an die graviden Muttertiere oder an die Jungen läßt sich zu jedem beliebigen Zeitpunkt der Effekt der Androgene ausschalten. Dies ist praktisch eine hormonale Kastration. (Es sei hier eingeschaltet, daß auch zahlreiche Schritte in der somatischen Geschlechtsdifferenzierung androgenabhängig sind. Bei Gabe eines Antiandrogens in der Phase der somatischen Geschlechtsdifferenzierung erfolgen diese Schritte natürlich nicht, u.a. unterbleibt dann auch bei den männlichen Feten die Differenzierung eines männlichen äußeren Genitales. Solche genetisch männlichen Tiere, deren Mütter mit einem Antiandrogen behandelt wurden, besitzen später sogar eine Vagina (Neumann und Elger, 1965b; Neumann et al., 1966b) (Abb. 13).

In einem entsprechenden Experiment haben wir gravide Ratten vom 13. Tag der Schwangerschaft an bis zur Geburt (etwa Tag 22) und dann die Neugeborenen in den ersten 3 Lebenswochen mit einem Antiandrogen (Cyproteronacetat) behandelt (Neumann und Elger, 1965a, b).

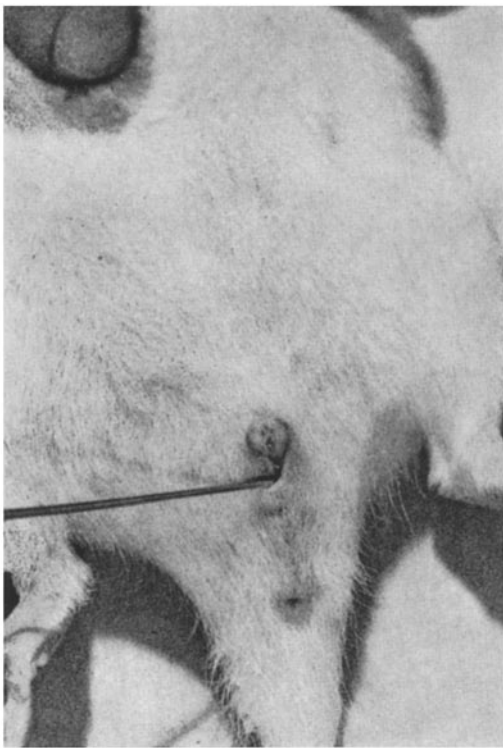


Abb. 13. Feminisierte männliche Ratte. (Die Mutter wurde vom 13.—22. Trächtigkeitstag mit täglich 10 mg Cyproteronacetat i.m. behandelt, das Neugeborene mit täglich 0,3 mg vom 1.—21. Lebenstag.) Das Tier besitzt ein völlig weibliches äußeres Genitale

Im Erwachsenenalter testeten wir das Sexualverhalten solcher Tiere sowohl gegenüber oestrischen weiblichen als auch normalen männlichen Tieren. (Es sei hier betont, daß diese Tiere trotz völliger Feminisierung des äußeren Genitales noch Hoden hatten; man kann also annehmen, daß Androgene zur Verfügung standen, dagegen kaum Oestrogene und Progesteron.) Dennoch verhielten sich solche Tiere bisexuell. Ratten im Oestrus wurden verfolgt, und es kam auch gelegentlich zu Sprüngen, die allerdings nie so zielgerichtet waren wie bei den normalen männlichen Tieren. Wenn wir jedoch die gleichen Tiere mit normalen männlichen Ratten zusammenbrachten, so verhielten sie sich wie weibliche Tiere und wurden von ihren Geschlechtsgenossen auch als solche angesehen.

Wenn wir solche Tiere im Erwachsenenalter kastrierten und ihnen Ovarien implantierten, zeigten sie ein ausgeprägtes weibliches Sexualverhalten. Bei diesen Tieren lief nun ebenfalls ein cyclisches Geschehen ab. Bei Nagetieren kann man die Cyclusstadien anhand von Veränderungen im Vaginalepithel durch einfaches Abstreichen ermitteln. In der Regel erfolgt im Oestrusstadium die Ovulation.

Abb. 14 zeigt die Veränderungen des Vaginalepithels bei einem feminisierten männlichen Tier — es kommt zu quasi normalen Cyclen.

Die nächsten Abbildungen zeigen u.a. einige Originalabstriche eines solchen Tieres (Abb. 15).

Mit dem cyclischen Geschehen war das Verhalten eng korreliert. Im Oestrusstadium ließen sich solche Tiere decken, im Dioestrusstadium überwog die Abwehrreaktion.

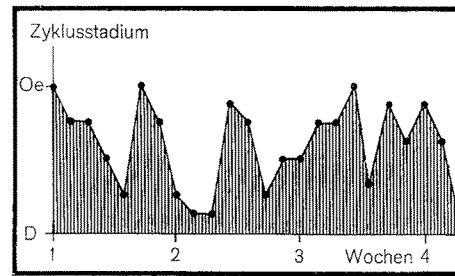


Abb. 14. Cyclische Veränderungen im Vaginalepithel einer feminisierten männlichen Ratte nach Implantation eines Ovars. Behandlung der Mutter und des Neugeborenen wie in Abb. 13. (Oe Abstrichbild des Oestrus, D Abstrichbild des Dioestrus)

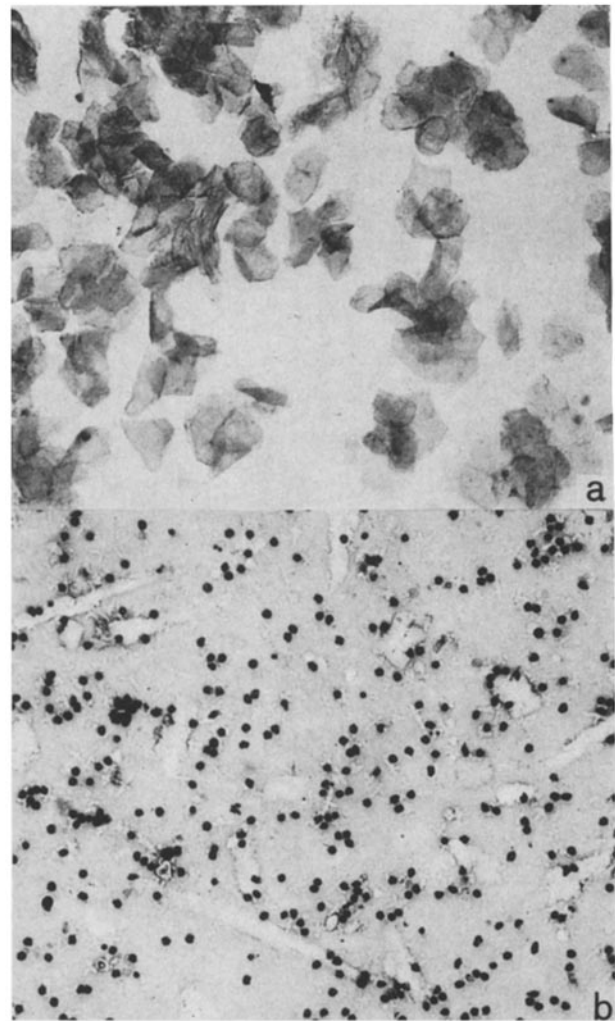


Abb. 15a u. b. Vaginalepithel einer feminisierten Ratte im Abstrichbild. Behandlung der Mutter und des Neugeborenen wie in Abb. 13 und 14, Ovarimplantation. a Kernlose Hornschollen, typisches Bild eines Oestrus. b Leukocyten und Schleim, typisches Bild eines Dioestrus

Abb. 16a zeigt die Lordosereaktion (Durchbiegen des Rückens, Hauptmerkmal des weiblichen Sexualverhalten) des feminisierten männlichen Tieres beim Aufsprung eines normalen Bockes. Der Vaginalabstrich zeigt hier das Bild eines Oestrus. Abb. 16b zeigt die Abwehrreaktion eines solchen Tieres beim Sprungversuch des Bockes. Das Abstrichbild entspricht einem Dioestrus, dem Zwischenbrunststadium.

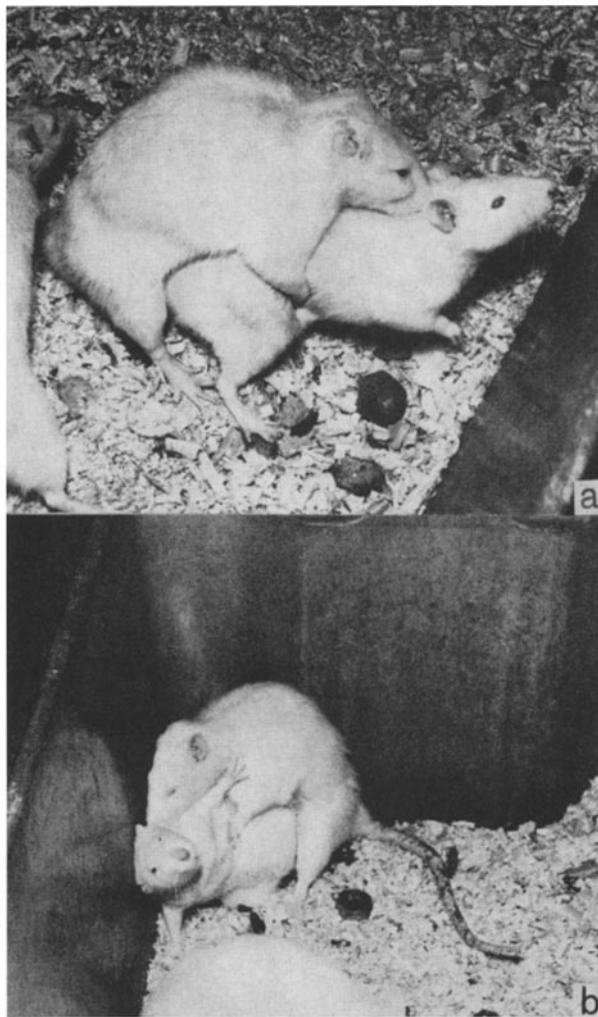


Abb. 16a u. b. Sexualverhalten feminisierter männlicher Ratten, Behandlung der Mutter und des Neugeborenen wie in Abb. 13—15, Ovarimplantation. a Lordosereaktion (weibliches Brunstverhalten). Der Vaginalabstrich entspricht an diesem Tage Abb. 15a (Oestrus). b Abwehrreaktion. Der Vaginalabstrich entspricht an diesem Tage Abb. 15b (Dioestrus)

Generell gilt, daß männliche Ratten, die kurz nach der Geburt kastriert werden, als Erwachsene die Potenz sowohl zum männlichen als auch zum weiblichen Sexualverhalten besitzen. Es scheint deshalb, daß die Hodenhormone (Androgene) nach der Geburt nicht erforderlich sind, um jene neuralen Systeme zu organisieren, die im Erwachsenenalter das männliche Sexualverhalten vermitteln. Vielmehr scheint ihre Hauptwirkung eine Unterdrückung der Zentren zu sein, die das weibliche Sexualverhalten steuern. Man könnte es auch einfacher formulieren:

Primär scheint immer eine Tendenz zu einer weiblichen Differenzierung jener Gehirnzentren zu bestehen, die das spätere Sexualverhalten regulieren (dazu sind keinerlei hormonale Impulse notwendig). Immer nur dann, wenn männliche Sexualhormone wirksam werden, erfolgt eine männliche Differenzierung. Im anglo-amerikanischen Schrifttum wurde dafür auch der Begriff „basic femaleness“ geprägt.

Bei anderen Species erfolgt die Differenzierung dieser neuralen Zentren nicht postnatal, sondern noch pränatal. Dies ist z. B. der Fall bei Meerschweinchen;

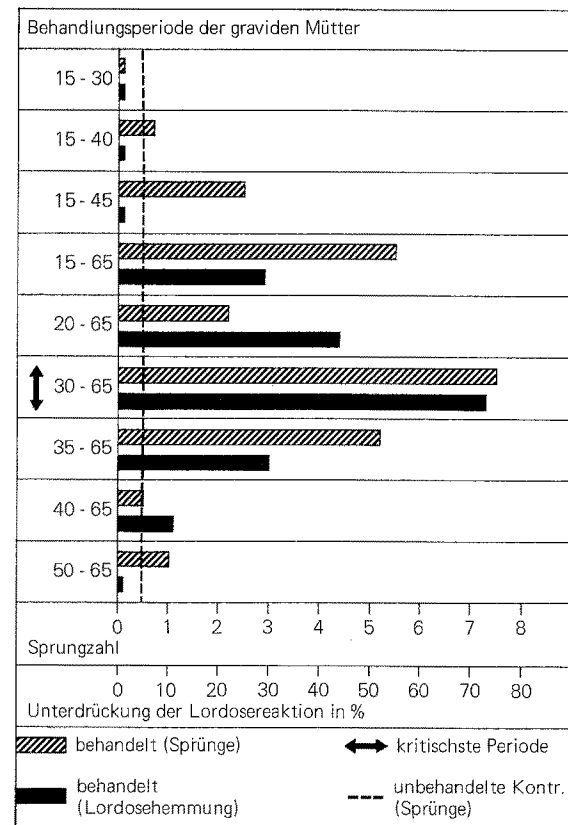


Abb. 17. Hemmung des weiblichen und Stimulierung des männlichen Sexualverhaltens bei weiblichen Meerschweinchen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt einer intrauterinen Testosteronbehandlung (Behandlung der Mütter mit Testosteronpropionat in verschiedenen Phasen der Trächtigkeit). Die weiblichen Jungen wurden aufgezogen und im Erwachsenenalter kastriert. Das Sexualverhalten wurde gegen normale oestrische Weibchen (auf männliches Sexualverhalten = Sprünge) getestet bzw. durch manuelle Stimulierung auf weibliches Sexualverhalten. In einigen Tests waren die Tiere unbehandelt, in anderen wurden vor dem Test Oestrogene und Progesteron injiziert

bekanntlich werden Meerschweinchen relativ ausgereift geboren. Die Differenzierung von Zentren, die das spätere Sexualverhalten regulieren, erfolgt bei Meerschweinchen zwischen dem 30. und 35. Tag der Gravidität. Die normale Tragedauer beträgt etwas über 2 Monate.

Sehr eingehende Untersuchungen an dieser Tierart wurden vor allem von einer amerikanischen Forschergruppe um Young, Phoenix und Goy durchgeführt. Diese Forschergruppe hat gravide Meerschweinchen mit Androgenen behandelt. Die weiblichen Jungen wurden dann großgezogen, und im Erwachsenenalter hat man das Sexualverhalten getestet.

Die Abb. 17 entstammt einer Arbeit von Goy et al. (1961) und zeigt die Intensivierung des männlichen Sexualverhaltens und die Unterdrückung des weiblichen Sexualverhaltens bei diesen Tieren. Die Tiere wurden entweder mit Oestradiol und Progesteron substituiert, wenn das weibliche Sexualverhalten getestet wurde, oder mit Testosteronpropionat zur Prüfung des männlichen Sexualverhaltens. Auf der Abb. 17 sind nebeneinander dargestellt die Zahl der Sprünge pro Test und — in Prozenten ausgedrückt — die Unterdrückung der Lordosereaktion.

Männliches Sexualverhalten ist bei den Tieren am ausgeprägtesten, deren Mütter vom 30.—65. Lebens-tag behandelt wurden. Bei dieser Tiergruppe ist auch das Lordoseverhalten, d.h. das Kriterium für weibliches Sexualverhalten, am stärksten unterdrückt.

Wir selbst haben in letzter Zeit mit Hunden gearbeitet. Gravide Hündinnen wurden vom 23. Tag bis zum Ende der Schwangerschaft mit täglich 10 mg/kg eines Antiandrogens behandelt, die Jungen sind jetzt erwachsen. Primär waren wir an der somatischen Geschlechtsdifferenzierung interessiert, und tatsächlich waren alle androgenabhängigen Differenzierungsvorgänge bei den männlichen Jungen unterblieben. Solche Tiere hatten u.a. ein völlig weibliches äußeres Genitale — ähnlich wie es schon für die Ratten erwähnt wurde — und sie hatten eine Vagina (Neumann et al., 1970).

Aufgrund der Störung in der Differenzierung des somatischen Geschlechts konnten wir annehmen, daß auch die Differenzierung des Gehirns unterblieben ist. Solche Tiere verhielten sich bei ersten Untersuchungen bisexuell. Sie lassen sich bespringen und bespringen ihrerseits andere Hunde.

Interessant ist das Urinerverhalten dieser Tiere. Einige solcher Tiere urinieren nämlich nicht wie männliche Tiere durch Anheben eines Beines, sondern sie hocken sich hin, genau wie weibliche Tiere. Auch das spätere Urinerverhalten von Hunden scheint also einer hormonalen Prägung zu unterliegen, d.h. nur dann tritt im Erwachsenenalter männliches Urinerverhalten in Erscheinung, wenn in einer bestimmten Phase der Entwicklung Androgene (männliche Sexualhormone) wirksam waren.

Abschließend dazu sei noch auf Untersuchungen an Affen eingegangen, die ja für den Menschen die größte Relevanz besitzen dürften. Auch hier hat sich die bereits genannte amerikanische Forschergruppe um Young, Goy und Phoenix verdient gemacht, denn immerhin sprechen einige ihrer Untersuchungen an Rhesusaffen dafür, daß auch beim Menschen Verhaltensweisen durch Androgene geprägt werden. Young u. Mitarb. haben gravide Affen vom 46.—90. Tag der Schwangerschaft mit täglich 10—25 mg Testosteron behandelt. Die weiblichen Jungen waren dann stark virilisiert. Bei diesen Tieren wurden dann über einige Monate hinweg einige Verhaltensweisen untersucht, die nicht unmittelbar zum Sexualverhalten gehören.

Diese weiblichen Pseudohermaphroditen wiesen eine höhere Frequenz von Drohgebärden auf als normale weibliche Tiere (Abb. 18), die Häufigkeit der Einladungen zum Spielen entsprach der männlicher Kontrollen, und auch die Häufigkeitsrate des männlichen Herumtollens, die Amerikaner haben dafür den Ausdruck „rough and tumble play“, war erhöht.

Das Verhalten dieser Tiere unterschied sich generell nicht wesentlich von dem normaler männlicher Tiere.

Später wurde auch das Sexualverhalten dieser Tiere untersucht. Es zeigte sich, daß die weiblichen Hermaphroditen gegenüber weiblichen Kontrollen eine erhöhte Sprunghäufigkeit aufweisen; demgegenüber war die Häufigkeit der sog. Präsentationen (das gehört zum typisch weiblichen Verhaltensmuster) reduziert (Abb. 19).

Bevor wir auf die Übertragbarkeit dieser experimentellen Befunde auf die Verhältnisse beim Menschen

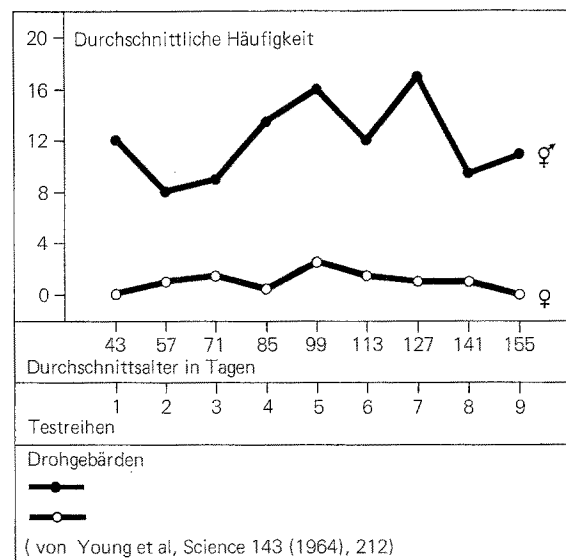


Abb. 18. Häufigkeit von Drohgebärden bei intrauterin virilisierten (ausgezogene Linie) und normalen (gestrichelte Linie) weiblichen Rhesusaffen. (Nach Young et al., 1964)

| | Tier-zahl | Sprünge | | Präsentieren | |
|---|-----------|---------|---------|--------------|---------|
| | | 1. Jahr | 2. Jahr | 1. Jahr | 2. Jahr |
| ♂ | 12 | 3.70 | 2.79 | 0.76 | 2.91 |
| ♀ | 5 | 1.44 | 2.2 | 0.28 | 2.36 |
| ♀ | 7 | 0.01 | 0.02 | 1.52 | 3.42 |

Abb. 19. Durchschnittliche Häufigkeit von Sprüngen und sich „Präsentieren“ bei ♀ und ♂ Rhesusaffen sowie weiblichen Hermaphroditen (♀). (Von Goy, 1968)

eingehen, möchten wir noch kurz ganz allgemein auf die hormonale Regulation von Differenzierungsvorgängen eingehen. Wichtig ist, daß alle Schritte der Sexualdifferenzierung einem strengen Zeitplan folgen. Dies ist in Abb. 20 schematisch zusammengefaßt.

Als erstes folgt die Festlegung des genetischen Geschlechts, danach die Differenzierung des gonadalen Geschlechts. Beim genetisch männlichen Geschlecht muß das Y-Chromosom auf irgendeine noch nicht bekannte Weise, evtl. über männliche Keimzelleneinwanderung in die Gonade, die Differenzierung der Hoden bewirken. Alle sich daran anschließenden Differenzierungsvorgänge werden beim männlichen Geschlecht durch Induktoren gesteuert, die im Hoden gebildet werden. Für die weibliche Differenzierung aller folgenden Schritte sind keinerlei Hormone notwendig. Treten solche jedoch auf, kann in jeder Phase eine gegengeschlechtliche Entwicklung eintreten. Werden z.B. in der weiblichen Differenzierung nach der Ausbildung der Gonaden Androgene wirksam, dann erfolgt eine teilweise männliche Entwicklung des somatischen Geschlechts, werden Androgene aber erst nach Ablauf der somatischen Geschlechtsdifferenzierung wirksam, so erfolgt eine Prägung des psychischen Geschlechts im männlichen Sinne. Werden andererseits in der männlichen Geschlechtsdifferenzierung auf irgendeiner Stufe Androgene nicht wirksam, so gehen alle weiteren Differenzierungsvorgänge in weibliche Richtung.

Uns interessiert heute vorwiegend die Prägung von neuralen Zentren, die Verhaltensweisen regulieren.

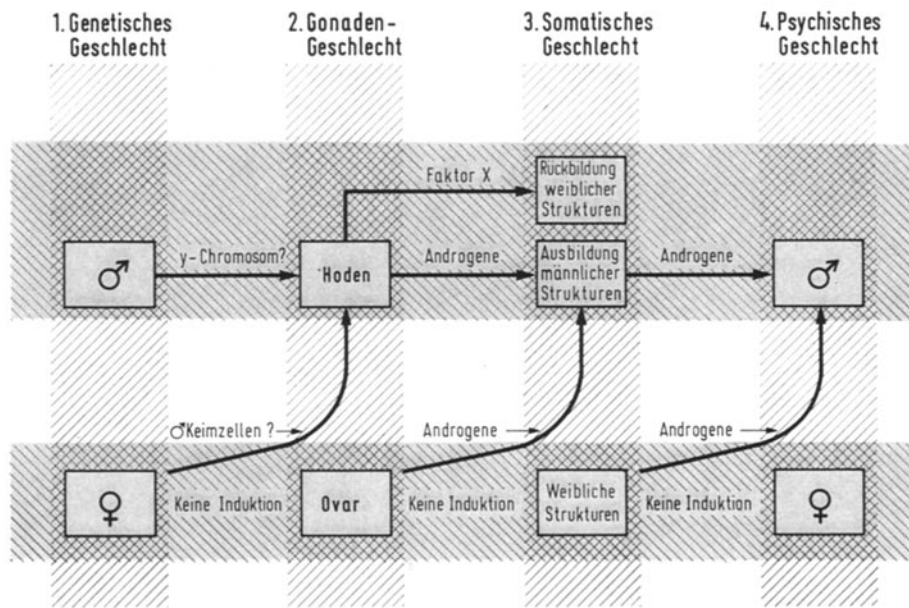


Abb. 20. Schematische Darstellung der zeitlich aufeinanderfolgenden Differenzierungsschritte und Möglichkeiten zu ihrer Beeinflussung. Nähere Einzelheiten s. Text

Wichtig ist, daß dies als letztes geschieht — nämlich erst zu einem Zeitpunkt, wenn die somatische Geschlechtsdifferenzierung schon vollkommen abgeschlossen ist. Es ist deshalb auch möglich, experimentell „psychische Intersex“ zu erzeugen, d.h. Tiere, die somatisch normal entwickelt sind, aber heterosexuelles Verhalten aufweisen. Dieser Gesichtspunkt erscheint besonders wichtig, wenn man die Relevanz der tierexperimentellen Ergebnisse für den Menschen diskutiert.

Aus naheliegenden Gründen sind natürlich alle Versuche, die Erkenntnisse aus dem Tierexperiment auf den Menschen zu übertragen, immer mehr oder weniger spekulativ. Man kann aber wohl unterstellen, daß die wichtigsten Regelmechanismen bei allen Säugertierspecies zumindest ähnlich sind. Einige Forschergruppen glauben sogar, daß bestimmte sexuelle Abweichungen des Menschen eher auf hormonale Störungen in der Differenzierungsphase des Hypothalamus als auf frühkindliche Erfahrungen zurückgehen. Manche Untersucher, z.B. Dörner (1967, 1969) führen sogar die Homosexualität auf hormonale Störungen in der Differenzierungsphase zurück.

Wir meinen, daß diese Interpretation von experimentellen Erkenntnissen etwas zu weit geht — zumindest soweit es die Genese der Homosexualität betrifft.

Wir glauben aber sehr wohl, daß hormonale Störungen in der Phase der Differenzierung die Ursache der Transsexualität und des Transvestitismus sein könnten.

Bei der Transsexualität und bei bestimmten Formen des Transvestitismus handelt es sich um Personen, die völlig normal männlich (es sind überwiegend Männer) entwickelt sind, sich aber nicht mit ihrem eigenen Geschlecht identifizieren und ihr eigenes Geschlecht sogar hassen. Sie identifizieren sich dagegen mit dem anderen Geschlecht. Das geht so weit, wie Dr. Benjamin berichtete — er hat sich viel mit diesem Problemkreis beschäftigt und auch ein bekanntes Buch verfaßt mit dem Titel „The Trans-

sexual Phenomenon“ — daß es häufig sogar zu Selbstverstümmelungen kommt, u.a. erzählte er von dem Fall eines männlichen Transsexuellen, der sich selbst kastrierte und daran beinahe zugrundegegangen wäre.

Ähnlich wie man es im Tierexperiment erzeugen kann, passen offensichtlich bei diesen Personen das psychische und das somatische Geschlecht nicht zusammen. Jeder normale Bürger bedauert sog. Zwitter, bei denen eine Störung der somatischen Geschlechtsdifferenzierung vorliegt, bringt jedoch dem Transsexuellen und Transvestiten wenig Verständnis entgegen. Dies liegt sicher daran, daß eine Störung in der Differenzierung neuraler Zentren eben nicht ohne weiteres erkennbar ist, weil im allgemeinen ja kein morphologisches Substrat dafür vorliegt.

Es ist aus dem Vorhergesagten klar, daß nach einmal erfolgter Prägung bzw. Differenzierung eine Umpolung nicht mehr möglich ist, d.h. es handelt sich um nicht reversible Prozesse. Im Falle der Transsexualität bedeutet dies, daß man diesem Personenkreis nur helfen kann, indem man versucht, das somatische Geschlecht dem psychischen Geschlecht anzupassen, im konsequentesten Falle durch Operation. Benjamin hat es so ausgedrückt:

„Da die Persönlichkeit des Transsexuellen seinem Körper nicht angepaßt werden kann, ist es logisch und gerechtfertigt, das Gegenteil zu versuchen und den Körper seiner Persönlichkeit anzupassen.“

Wir haben heute natürlich noch keine schlüssigen Beweise dafür, daß Hormone für die Prägung von Verhaltensweisen beim Menschen von ebenso großer Bedeutung wie bei den bisher untersuchten Tierspecies sind. Dennoch kann man sich der Meinung verschiedener Forscher nicht ganz verschließen, die der Auffassung sind, daß Störungen der sexualhormonabhängigen Gehirndifferenzierung zu den häufigsten Neuroendokrinopathien und Endokrinopathien überhaupt gehören.

Es sei noch auf eine Untersuchung von Ehrhardt und Money (1967) hingewiesen, die ebenfalls dafür

spricht, daß Androgene beim Menschen auf die „Prägung“ der Psyche einen Einfluß haben.

Ehrhardt und Money untersuchten das Verhalten von zehn Mädchen, deren Mütter in der Schwangerschaft Gestagene mit androgenen Nebenwirkungen erhalten hatten. Neun der zehn untersuchten Mädchen im Alter zwischen 3 und 14 Jahren waren jungenhaft im Wesen („tomboys“) und hatten folgendes gemeinsam: Spielen mit Jungenspielerzeug, athletische Kraft, Betätigungsfeld im Freien, aber keine besondere Vorliebe für weibliche Kleidung, für Puppenspiele, Pflege von Babys und Hausarbeiten. Interessant waren auch die Antworten der Mütter auf die Frage nach dem Verhalten und bevorzugten Spielzeug ihrer Töchter. Einige Antworten seien hier wörtlich wiedergegeben:

“She would rather play baseball than dolls. She gets into fights. She likes guns and soldiers. She likes to play with boys. She likes to run and jump. Her interests are guns and cowboys. She even wanted a baseball glove” usw.

Einer anderen Untersuchung von Hinman (1951) ist zu entnehmen, daß weibliche Patienten mit angeborener Nebennierenrindenhyperplasie, d.h. mit vermehrter Androgenproduktion, sehr oft ein ausgeprägtes männliches Sexualverhalten zeigen, auch wenn sie als Mädchen aufgezogen wurden.

Mutterinstinkt. Es liegen kaum Angaben darüber vor, ob auch diese Verhaltensweisen durch Hormoneinwirkung in einer frühen Entwicklungsphase beeinflußt werden. Eigene Untersuchungen sprechen aber dafür. Wir haben aus anderen Gründen versucht, bei feminisierten männlichen Ratten durch entsprechende Hormonbehandlung eine Lactation zu erzielen. Die graviden Mütter erhielten als Antiandrogen Cyproteronacetat vom 13. bis zum 22. Tag der Schwangerschaft, die Neugeborenen wurden mit dem Antiandrogen in den ersten 3 Lebenswochen weiterbehandelt. Im Erwachsenenalter wurden die Tiere kastriert und bekamen 3 Wochen lang täglich 2,0 µg Oestradiolbenzoat und 6,0 mg Progesteron. Zur Lactationsauslösung wurde Hydrocortisonacetat (täglich 1,0 mg) und Rinderprolactin (3mal täglich 3,0 mg) benutzt. Solche feminisierten männlichen Tiere haben Brustwarzen wie weibliche Ratten, und nach erfolgreicher Lactationsauslösung versuchten wir ob solche Tiere neugeborene Ratten säugen können. Es ist uns nicht gelungen, die Jungen länger als 1 Woche am Leben zu erhalten (offenbar war unsere Behandlung zur Unterhaltung der Lactation nicht optimal). Es fiel aber auf, daß die feminisierten männlichen Ratten sich um den Wurf kümmerten und die Jungen, die das Nest verlassen hatten, wieder dorthin zurücktrugen. Unseres Wissens zeigen normale männliche Ratten niemals dieses Verhalten, auch nicht bei gleichzeitiger Hormonbehandlung im Erwachsenenalter. Ganz offenbar spielen Androgene auch bei der Prägung mütterlicher Verhaltensweisen eine Rolle. Bevor definitive Aussagen möglich sind, müssen aber noch gezieltere Experimente durchgeführt werden.

Emotionalverhalten und Lernfähigkeit. Beobachtet man das Verhalten von Ratten in einer sog. Freifeldsituation, d.h. wenn die Tiere sich relativ frei bewegen können, so zeigen sich deutlich Sexualunterschiede — etwa hinsichtlich der Defäkation. Weibliche Tiere defäkieren sehr viel weniger häufig als männliche Tiere, andererseits sind weibliche Tiere aktiver in der

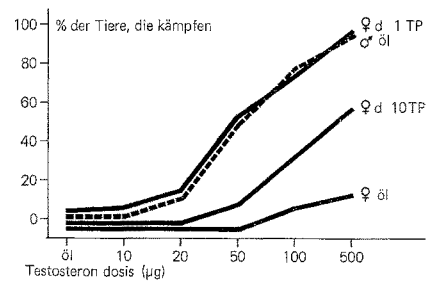


Abb. 21. Kampftrieb erwachsener kastrierter Mäuse nach Substitution mit verschiedenen hohen Testosterondosen. ♀ d 1 bzw. ♀ d 10: Die Tiere erhielten 0,5 mg Testosteron-propionat am 1. bzw. 10. Lebenstag. ♂ d 1 bzw. ♀ d 1: Männliche und weibliche Kontrollen, nur mit dem Lösungsmittel behandelt. (Nach Edwards, 1968)

Erforschung ihres Lebensraumes als männliche Tiere. Behandelt man nun weibliche Ratten unmittelbar nach der Geburt mit einem Androgen, so zeigt sich im Erwachsenenalter der männliche Verhaltenstyp.

Einige Verhaltensweisen von Ratten werden auch durch Gabe von verschiedenen Pharmaka, wie Norpinephrin oder Chlorpromazin in den ersten 10 Lebenstagen, mitgeprägt. Solche Tiere sind als Erwachsene aktiver als unbehandelte Kontrollen. Sie machen mehr Fehler und benötigen mehr Zeit, ein simples Problem zu lösen, als normale Tiere. Dies bedeutet, daß auch die spätere Lernfähigkeit durch entsprechende Pharmakaeinwirkung in einer ganz bestimmten Lebensphase beeinflußt werden kann.

Aggressionsverhalten. Auch verschiedene aggressive Verhaltensweisen scheinen einer hormonalen Prägung zu unterliegen. So ist z.B. bekannt, daß isoliert aufgewachsene männliche Mäuse sofort kämpfen, wenn man sie zusammensetzt (Beeman, 1947).

Wenn man in gleicher Weise mit weiblichen Mäusen verfährt, so kämpfen sie selbst dann nicht, wenn sie im Erwachsenenalter Testosteron erhalten. Werden aber weibliche Mäuse unmittelbar nach der Geburt mit einem Androgen behandelt, isoliert aufgezogen, später kastriert und mit Testosteronen behandelt, so kämpfen sie ebenso wie die männlichen Tiere. Die Ergebnisse eines solchen Experiments, das von Edwards (1968) durchgeführt wurde, gibt die Abb. 21 wieder.

Man erkennt, daß eine Testosteronbehandlung am ersten Lebenstag sehr viel effektvoller ist als eine Androgenbehandlung am 10. Lebenstag, d.h. der Zeitraum, in dem überhaupt diese Verhaltensweise beeinflußt werden kann, ist relativ kurz.

Auch Untersuchungen von Levine und Mullins (1967) haben gezeigt, daß neonatal kastrierte männliche Tiere im Erwachsenenalter nur noch eine Kampfbereitschaft aufweisen, die der weiblicher Kontrollen entspricht. Umgekehrt kämpfen neonatal mit Testosteronpropionat behandelte Tiere im Erwachsenenalter ebenso häufig wie männliche Kontrollen.

Bedingung ist ein genügend hoher Androgenspiegel im Erwachsenenalter. Ganz anders sind z.B. die Verhältnisse bei einer schmerzinduzierten Art des Aggressionsverhaltens bei Ratten. Mit diesem Modell haben wir uns selbst beschäftigt (Bade und Neumann, unpubl.). Die Intensität des schmerzinduzierten Aggressionsverhaltens bei Ratten ist ebenfalls davon abhängig, ob

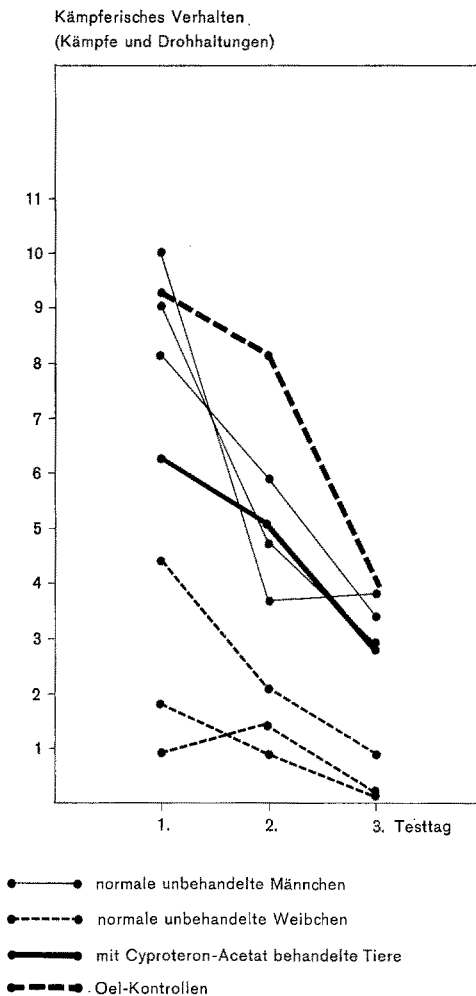


Abb. 22. Aggressionsverhalten männlicher und weiblicher Ratten. Jede Gruppe bestand aus 15 Tieren, der Versuch wurde dreimal wiederholt. Männliche Tiere zeigen mehr kämpferisches Verhalten als weibliche. Die männlichen Tiere, deren Mütter in der Gravidität mit einem Antiandrogen (Cyproteronacetat) behandelt wurden, unterscheiden sich nicht von männlichen Kontrollen. Dies war auch nicht zu erwarten, weil die Prägung der betreffenden neuralen Zentren erst in den ersten Lebenstagen nach der Geburt erfolgt. (Für nähere Details zur Methodik s. Text)

in einer bestimmten Entwicklungsphase unmittelbar nach der Geburt Androgene wirksam waren oder nicht.

Ein solches Versuchsmodell sei etwas näher beschrieben: Man bringt zwei Tiere gleichen Geschlechts in einem Käfig zusammen und setzt die Tiere dann kurzen Elektroschocks aus — in der Regel 1—3 mA, jeder Impuls dauert etwa 0,5—1 sec, insgesamt werden 10—30 Impulse gegeben. Die Tiere vermuten, daß ihnen der Schmerz durch das andere im Käfig befindliche Tier zugefügt wird und versuchen, sich entweder ängstlich in eine Ecke zurückzuziehen, oder sie nehmen den Kampf an, wobei in der Regel eine Drohhaltung vorausgeht, häufig bleibt es auch nur bei dieser Drohhaltung.

Abb. 22 zeigt die Zahl der sich bedrohenden Paare; jede Gruppe bestand aus 15 Tieren, der Versuch wurde dreimal wiederholt. Zunächst fällt auf, daß bei Wiederholung der Teste die Kampf- und Drohbereitschaft abnimmt. Ganz deutlich geht aber aus der Abbildung hervor, daß diese Form des Aggressionsver-

haltens bei den männlichen Tieren sehr viel ausgeprägter vorhanden ist als bei weiblichen Tieren.

Diese Form des Aggressionsverhaltens von Ratten ist also ebenfalls davon abhängig, ob in einer bestimmten Phase der Entwicklung Androgene wirksam waren oder nicht.

Dieses Referat sollte zeigen, daß Hormone — besonders Sexualhormone — nicht nur die verschiedensten Verhaltensweisen im Erwachsenenalter kontrollieren und regulieren, sondern daß sie auch Verhaltensweisen überhaupt erst determinieren. Ganz sicher ist nicht alles, was für die Ratte, als die am besten untersuchte Species, zutrifft, auf den Menschen übertragbar. Dennoch scheinen auch beim Menschen Hormone, besonders Sexualhormone, von eminenter Bedeutung zu sein — auch für die Regulation von Verhaltensweisen.

Danksagung. Für die freundliche Überlassung von Abbildungsmaterial danken wir Prof. Dörner, Dr. Hamburg, Dr. Larsson und Dr. Heimer, Dr. Edwards, Dr. Young, Dr. Michael, Dr. McDonald, Dr. Davidson und Dr. de Wied.

Unser Dank gilt auch folgenden Verlagen bzw. Zeitschriften, die den Abdruck der entsprechenden Abbildungen genehmigt haben: Science (Abb. 18 und 21); J. Reprod. Fert. (Abb. 9); J. Endocrinology, Cambridge University Press (Abb. 4); Oxford University Press (Abb. 5 und 10, 11, 12); Physiology and Behaviour Press (Abb. 1).

Literatur

- Bade, P., Neumann, F.: Unpubliziert.
 Ball, J., Hartmann, C. G.: Sexual activity as related to the menstrual cycle in the monkey. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **39**, 117 (1935).
 Barraclough, C. A.: Modifications in reproductive function after exposure to hormones during the prenatal and early postnatal period. In: *Neuroendocrinology*, L. Martini & W. F. Ganong, eds., chapt. 19, p. 62, vol. II. New York-London: Academic Press 1967.
 Beach, F. A.: Bisexual mating behavior in the male rat: Effects of castration and hormone administration. *Physiol. Zool.* **18**, 195 (1945).
 — Sex and behavior, ed. New York-London-Sidney: John Wiley and Sons, Inc. 1965.
 — Coital behavior in dogs: VI. Long-term effects of castration upon mating in the male, *J. comp. physiol. Psychol.* **70**, 1 (1970).
 Beeman, E.: The effect of male hormone on aggressive behaviour in mice. *Physiol. Zool.* **20**, 373 (1947).
 Benjamin, H.: The transsexual phenomenon. New York: Julian Press 1966.
 Bevan, J. M., Bevan, W., Williams, B. F.: Spontaneous aggressiveness in young castrate C₃H male mice treated with three dose levels of testosterone. *Physiol. Zool.* **31**, 284 (1958a).
 Bevan, W., Levy, G. W., Whitehouse, J. M., Bevan, J. M.: Spontaneous aggressiveness in two strains of mice castrated and treated with one of three androgens. *Physiol. Zool.* **30**, 341 (1958b).
 Beyer, C., Vidal, N., McDonald, P. G.: Interaction of gonadal steroids and their effect on sexual behaviour in the rabbit. *J. Endocr.* **45**, 407 (1969).
 Blüm, V., Fiedler, K.: Der Einfluß von Prolactin auf das Brutpflegeverhalten von *Symphysodon aequifasciata axelrodi* L. P. Schultz (Cichlidae, Teleostei). *Naturwissenschaften* **51**, 149 (1964).
 Boling, J. L., Blandau, R. J.: The estrogen-progesterone induction of mating responses in the spayed female rat. *Endocrinology* **25**, 359 (1939).
 Carpenter, C. R.: Sexual behaviour of free-ranging rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). I. Specimens, procedures and behavioural characteristics of estrus. *J. comp. physiol. Psychol.* **33**, 113 (1942a).
 — Sexual behaviour of free-ranging rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). II. Periodicity of estrus, homosexual, autoerotic and non-conformist behavior. *J. comp. physiol. Psychol.* **33**, 143 (1942b).

- Clark, G., Birch, H. G.: Hormonal modifications of social behavior. I. The effect of sex-hormone administration on the social status of a male castrate chimpanzee. *Psychosom. Med.* **7**, 321 (1945).
- Collias, N. E.: Aggressive behavior among vertebrate animals. *Physiol. Zool.* **17**, 83 (1944).
- Dantchakoff, V.: Rôles des hormones dans les manifestations des instincts sexuels. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **206**, 945 (1938).
- Davidson, J. M.: Characteristics of sex behaviour in male rats following castration. *Anim. Behav.* **14**, 266 (1966a).
- Activation of the male rat's sexual behavior by intracerebral implantation of androgen. *Endocrinology* **79**, 783 (1966b).
- Hormonal control of sexual behavior in adult rats. *Advanc. Biosciences* **1**, 119 (1969).
- Dörner, G.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage einer hormonellen Pathogenese der Homosexualität. *Acta biol. med. germ.* **19**, 569 (1967).
- Zur Frage einer neuroendokrinen Pathogenese, Prophylaxe und Therapie angeborener Sexualdeviationen. *Dtsch. med. Wschr.* **94**, 390 (1969).
- Döcke, F., Moustafa, S.: Differential localization of a male and a female hypothalamic mating centre. *J. Reprod. Fertil.* **17**, 583 (1968).
- Dorfman, R. I.: Anti-androgenic substances. In: *Methods in hormone research*, R. I. Dorfman, ed., vol. II, p. 260. New York and London: Academic Press 1962.
- Dunn, G. W.: Stilbestrol induced testicular degeneration in hypersexual males. *J. clin. Endocr.* **1**, 643 (1941).
- Edwards, D. A.: Mice: Fighting by neonatally androgenized females. *Science* **161**, 1027 (1968).
- Ehrhardt, A. E., Money, J.: Progestin-induced hermaphroditism: IQ and psychosexual identity in a study of ten girls. *J. Sex Res.* **3**, 83 (1967).
- Endroczi, E., Lissak, K., Telegdy, G.: Influence of sexual and adrenocortical hormones on the maternal aggressivity. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **14**, 353 (1958).
- Fiedler, K.: Die Wirkung von Prolactin auf das Verhalten des Lippfisches *Crenilabrus ocellatus* (Forsk.). *Zool. Jb. Abt. allg. Zool. u. Physiol.* **69**, 609 (1962).
- Frederieson, E.: The effect of food deprivation upon competitive and spontaneous combat in *C₅₇* black mice. *J. Psychol.* **29**, 89 (1950).
- Goy, R. W.: Organizing effects of androgen on the behaviour of rhesus monkeys. In: *Endocrinology and human behaviour*, R. P. Michael, ed., chapt. 2, p. 12. London-New York-Toronto: Oxford University Press 1968.
- Bridson, W. E., Young, W. C.: The maximally effective period for behavioural and genital modification of female guinea pigs treated prenatally with testosterone propionate. *Anat. Rec.* **139**, 232 (1961).
- Greene, R., Dalton, K.: The premenstrual syndrome. *Brit. med. J.* **1953** **I**, 1007.
- Hamada, H., Neumann, F., Junkmann, K.: Intrauterine antimaskuline Beeinflussung von Rattenfeten durch ein stark wirksames Steroid. *Acta endocr. (Kbh.)* **44**, 380 (1963).
- Hamburg, D. A., Moos, R. M., Yalom, I. D.: Studies of distress in the menstrual cycle and the postpartum period. In: *Endocrinology and human behaviour*, R. P. Michael, ed., chapt. 6, p. 94. London-New York-Toronto: Oxford University Press 1968.
- Harris, G. W.: Sex hormones, brain development and brain function. *Endocrinology* **75**, 627 (1964).
- Hinman, F.: Sexual trends in female pseudohermaphroditism. *J. clin. Endocr.* **11**, 477 (1951).
- Hoar, W. S.: Reproductive behavior of fish. *Gen. comp. Endocr.* **1**, 206 (1962).
- Hoffet, H.: Über die Anwendung des Testosteronblockers Cyproteronazetat (SH 714) bei Sexualdelinquenten und psychiatrischen Anstaltspatienten (vorläufige Mitteilung). *Praxis* **57**, 221 (1968).
- Kislack, J. W., Beach, F. A.: Inhibition of aggressiveness by ovarian hormones. *Endocrinology* **56**, 684 (1955).
- Kramer, B., Molenda, W., Fiedler, K.: Behavioural effect of the antiandrogen cyproterone acetate (Schering) in *Tilapia mossambica* and *Lepomis gibbosus*. *Gen. comp. Endocr.* **13**, Abstract No 82. (1969).
- Larsson, K., Heimer, L.: Mating behavior of male rats after lesions in the preoptic area. *Nature (Lond.)* **202**, 413 (1964).
- Laschet, U., Laschet, L.: Die Behandlung der pathologisch gesteigerten und abartigen Sexualität des Mannes mit dem Antiandrogen Cyproteronacetat. 12. Symp. Dtsch. Gesellsch. für Endokrinologie, Würzburg, S. 116. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1967a.
- Laschet, U., Laschet, L.: Antiandrogentherapie der pathologisch gesteigerten und abartigen Sexualität des Mannes. *Klin. Wschr.* **45**, 324 (1967b).
- Fetzner, H.-R., Glaesel, H. U., Mall, G., Naab, M.: Results in the treatment of hyper- or abnormal sexuality of men with antiandrogens. *Acta endocr. (Kbh.)*, Suppl. **119**, 54 (1967).
- Paarmann, H. F.: Die Gonadotropin- und Steroidhormon-Ausscheidung während der Behandlung mit 1 α -Methyl-5 α -androstan-17 β -ol-3-on (Mesterolone). *Arzneimittel-Forsch.* **16**, 469 (1966).
- Levine, S., Mullins, R. F.: Sexual differentiation and behavior. *Excerpta med. (Amst.) Int. Congr. Ser.* **132**, 925 (1967).
- Lincoln, G. A., Youngson, R. W., Short, R. V.: The social and sexual behaviour of the red deer stag. *J. Reprod. Fertil.*, Suppl. **11**, 71 (1970).
- Machemer, L., Fiedler, K.: Zur hormonalen Steuerung des Schaumnestbaues beim Paradiesfisch, *Macropodus opercularis* L. (Anabantidae, Teleostei). *Naturwissenschaften* **52**, 648 (1965).
- Maslow, A. H., Flanzbaum, S.: The rôle of dominance in the social and sexual behavior of infra-human primates: II. An experimental determination of the behavior syndrome of dominance. *J. genet. Psychol.* **48**, 278 (1936).
- Michael, R. P.: Some aspects of the endocrine control of sexual activity in primates. *Proc. roy. Soc. Med.* **58**, 595 (1965).
- Gonadal hormone and the control of primate behaviour. In: *Endocrinology and human behaviour*, R. P. Michael, ed., chapt. 5, p. 69. London-New York-Toronto: Oxford University Press 1968.
- Herbert, J.: Menstrual cycle influences grooming behaviour and sexual activity in the rhesus monkey. *Science* **140**, 500 (1963).
- The influence of ovarian hormones on sexual and social behaviour in the rhesus monkey. *J. Endocr.* **28**, vii (1964).
- Welegalla, J.: Ovarian hormones and grooming behaviour in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*) under laboratory conditions. *J. Endocr.* **36**, 263 (1966).
- Saayman, G., Zumpe, D.: Inhibition of sexual receptivity by progesterone in rhesus monkeys. *J. Endocr.* **39**, 309 (1967a).
- Sexual attractiveness and receptivity in rhesus monkeys. *Nature (Lond.)* **215**, 554 (1967b).
- Zumpe, D.: Rhythmic changes in the copulatory frequency of rhesus monkeys (*macaca mulatta*) in relation to the menstrual cycle and a comparison with the human cycle. *J. Reprod. Fertil.* **21**, 199 (1970).
- Morer-Fargas, F., Nowakowski, H.: Die Testosteronausscheidung im Harn bei männlichen Individuen. *Acta endocr. (Kbh.)* **49**, 443 (1965).
- Moyer, K. E.: Kinds of aggression and their physiological basis. *Commun. Behav. Biol. A* **2**, 65 (1968).
- Neumann, F.: Auftreten von Kastrationszellen im Hypophysenvorderlappen männlicher Ratten nach Behandlung mit einem Antiandrogen. *Acta endocr. (Kbh.)* **53**, 53 (1966).
- Berswordt-Wallrabe, R. von, Elger, W., Steinbeck, H., Hahn, J. D., Kramer, M.: Aspects of androgendependent events as studied by antiandrogens. *Recent Progr. Hormone Res.* **26**, 337 (1970).
- Elger, W.: Physiological and psychical intersexuality of male rats by early treatment with an anti-androgenic agent (1,2 α -methylene-6-chloro- Δ^4 -hydroxy-progesterone-acetate). *Acta endocr. (Kbh.)*, Suppl. **100**, 174 (Abstr. No 142). (1965a).
- Proof of the activity of androgenic agents on the differentiation of the external genitalia, the mammary gland and the hypothalamic-pituitary system in rats. *Excerpta med. (Amst.) Int. Congr. Ser.* **101**, 168 (1965b).
- Berswordt-Wallrabe, R. von, Kramer, M.: Beeinflussung der Regelmechanismen des Hypophysenzwischenhirnsystems von Ratten durch einen Testosteron-Antagonisten, Cyproteron (1,2 α -Methylen-6-Chlor- Δ^4 , Δ^5 -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion). *Naunyn-Schmiedberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* **255**, 221 (1966a).
- Kramer, M.: Development of a vagina in male rats by inhibiting androgen receptors with an anti-androgen during the critical phase of organogenesis. *Endocrinology* **78**, 628 (1966b).

- Neumann, F., Hamada, H.: Intrauterine Feminisierung männlicher Rattenfeten durch das stark gestagen wirksame 6-Chlor- Δ^6 1,2-methylen-17 α -hydroxy-progesteronacetat. 10. Symp. Dtsch. Gesellsch. für Endokrinologie, Wien 1963, S. 301. Berlin-Göttingen-Heidelberg-New York: Springer. 1964.
- Kramer, M.: Antagonism of androgenic and antiandrogenic action on the rat fetus. *Endocrinology* **75**, 428 (1964).
- Ott, F.: Hypersexualität, Antiandrogene und Hodenfunktion. *Praxis* **57**, 218 (1968).
- Petry, R., Rausch-Stroomann, J.-G., Hienz, H. A., Mauss, J.: Androgen-Behandlung ohne hemmenden Einfluß auf Hypophyse und männliche Keimdrüsen. *Med. Mitt. (Schering AG)* **28**, 20 (1967).
- Rothschild, B.: Psychiatrisch-klinische Erfahrungen mit einem Antiandrogenpräparat. *Schweiz. med. Wschr.* **100**, 1918—1924 (1970).
- Sands, D. E.: Further studies on endocrine treatment in adolescence and early adult life. *J. ment. Sci.* **100**, 211 (1954).
- Schmidt, H.: Testosteronausscheidung bei männlichen Personen unter normalen und pathologischen Bedingungen. *Acta endocr. (Kbh.)* **58**, Suppl. 128, 7 (1968).
- Seward, J. P.: Aggressive behavior in the rat: I. General characteristics; age and sex differences. *J. comp. physiol. Psychol.* **38**, 175 (1945).
- Steinach, E.: Verjüngung durch experimentelle Neubelebung der alternden Pubertätsdrüse. *Arch. Entwickl.-Mech. Org.* **46**, 29 (1920).
- Tollman, J., King, J. A.: The effects of testosterone propionate on aggression in male and female C 57 BL/10 mice. *Brit. J. Anim. Behav.* **4**, 147 (1956).
- Udry, J. R., Morris, N. M.: Distribution in the menstrual cycle. Paper, presented at the Meeting of the Population Association of America, Cincinnati, Ohio, April. (1967). *Zit. nach R. P. Michael*, 1968.
- Urich, J.: The social hierarchy in albino mice. *J. comp. physiol. Psychol.* **25**, 373 (1938).
- Washburn, S. L., Vore, I. de: The social life of baboons. *Sci. Amer.* **204**, 62 (1961).
- Watson, A.: Territorial and reproductive behaviour of red grouse. *J. Reprod. Fertil., Suppl.* **11**, 3 (1970).
- Wied, D. de: Effects of peptide hormones on behaviour. In: *Frontiers in neuroendocrinology*, W. F. Ganong & L. Martini, eds., chapt. 3, p. 97. New York-London-Toronto: Oxford University Press 1969.
- Bohus, B., Greven, H. M.: Influence of pituitary and adrenocortical hormones on conditioned avoidance behaviour in rats. In: *Endocrinology and human behaviour*, R. P. Michael, ed., chapt. 11, p. 188. New York-London-Toronto: Oxford University Press 1968.
- Young, W. C., Goy, R. W., Phoenix, C. H.: Hormones and sexual behaviour. *Science* **143**, 212 (1964).
- Zuckerman, S.: The social life of monkeys and apes. London: Paul Kegan Press 1932.

Priv.-Doz. Dr. F. Neumann
Dr. H. Steinbeck
Abt. f. Endokrinologie d.
Schering AG
D-1000 Berlin 65
Müllerstr. 170—172
Deutschland

Originalien

Ein neuer Fall von Dysfibrinogenämie *

W. KRAUSE, D. HEENE und H. G. LASCH

Medizinische Kliniken und Polikliniken der Justus Liebig-Universität Gießen
(Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H. G. Lasch)

A New Case of Dysfibrinogenemia.

Summary. A case of facultative haemorrhagic diathesis is described and the coagulatory anomaly examined. According to our experiments the coagulatory disturbance should be ascribed to the fibrinogenfibrin transformation phase, an anomaly called dysfibrinogenemia. Among its characteristics are the extremely prolonged thrombin- and reptilase-time, the clearly decreased prothrombin-time and the difference in fibrinogen concentration in plasma according to the method used to determine fibrinogen. Numerous factors enabling coagulation are present.

Key-words: Dysfibrinogenemia, Fibrinogen, Thrombin-time, Reptilase-time, Immunelectrophoresis.

Zusammenfassung. Es wird über eine Patientin mit einer fakultativen hämorrhagischen Diathese berichtet, wobei als Ursache eine Dysfibrinogenämie anzunehmen ist. Hinweise liefern unter anderem die extrem verlängerte Thrombin- und Reptilasezeit, der deutlich verminderte Quickwert und die jeweils von der Bestimmungsmethode unterschiedliche Fibrinogenkonzentration im Plasma. Ursache der Dysfibrinogenämie ist eine Störung der Fibrinogen-Fibrin-Umwandlung. Weitere Gerinnungsuntersuchungen zeigten, daß der Defekt nur die Fibrinogen-Fibrin-Umwandlung betrifft.

Schlüsselwörter: Dysfibrinogenämie, Fibrinogen, Thrombinzeit, Reptilasezeit, Immunelektrophorese.

1958 wurde von Imperato und Dettori bei einer Kranken mit einer hämorrhagischen Diathese ein qualitativer Defekt im Fibrinogenmolekül bei gleichzeitig bestehender Hypofibrinogenämie erkannt. 5 Jahre später umriß Ménaché diese angeborene, hereditäre Fibrinogenanomalie mit dem Begriff Dysfibrinogenämie [2]. In der Zwischenzeit sind weitere 8 Beobachtungen bei einzelnen Patienten und deren Familienangehörigen mit einem hereditären Fibrinogendefekt in Italien, Frankreich, der Schweiz, Belgien und den Vereinigten Staaten beobachtet worden [3]. Der Erbgang ist autosomal dominant, eine klinisch manifeste hämorrhagische Diathese konnte nur bei einigen Patienten mit dem Defekt festgestellt werden. Wir haben kürzlich in unserer Klinik eine Kranke mit einer

fakultativen hämorrhagischen Diathese beobachtet, bei der unsere Befunde die Annahme eines weiteren Falles von Dysfibrinogenämie nahelegen¹.

Im Anschluß an die erste Entbindung kommt es bei einer 27jährigen Amerikanerin (E. A.) zu einer verstärkten und verlängerten Blutung aus der Episiotomiewunde und zu einem Scheidenhämatom. Der weitere Verlauf nach der Geburt ist regelrecht. Die Anamnese ergibt keine besonderen Erkrankungen, abgesehen davon, daß es 2 Jahre zuvor zu flächenhaften Blutungen am rechten Arm nach einem geringfügigen Trauma gekommen ist. Der klinische Untersuchungsbefund ergibt keine Besonderheiten. Herz und Kreislauforgane sind normal, Leber und Milz nicht vergrößert, die Leberfunktionsproben sind normal. Die

* Durchgeführt mit Hilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

¹ Prof. Dr. P. Pfau, Städt. Frauenklinik Kassel, sei für die Überweisung der Patientin gedankt.